

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Der Wandel der Infektion bei der
Lungentuberkulose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ernst Wilhelm
—
aus Böhmis-Leipa

1965

1966 № 68



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0086

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Der Wandel der Infektion bei der
Lungentuberkulose

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ernst Wilhelm
aus Böhmisch-Leipa



Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. G. Steinhardt
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Bunte
Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hegemann
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Sept. 1965

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Einleitung	1
I. Die Variable "Kranker" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk	2
II. Die Variable "Krankheitserreger" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk	4
A. Die endogene Wesensänderung des Tuberkelbakteriums	5
B. Die exogene Wesensänderung des Tuberkelbakteriums	6
1. Die Beeinträchtigung der bakteriostatischen Wirkung	7
2. Die Infektion mit resistenten Tuberkelbakterien	10
3. Die veränderte Virulenz der Tuberkelbakterien bei INH-Resistenz	11
III. Die Variable "Arzt" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk	13
A. Die Individualmedizin in ihrer Bedeutung für den Infektionswandel	13
1. Die Anstaltsära 1854 - 1910	14
2. Die Kollapsära 1910 - 1947	17
3. Die Chemoära 1947 -	21
a. Die veränderte path. Anatomie der LTbk ...	23
b. Die veränderte Klinik der LTbk	30
c. Die veränderte chirurgische Behandlung der LTbk	31
d. Die veränderte Prognose der LTbk	33
B. Die Prophylaxe in ihrer Bedeutung für den Infektionswandel	36
IV. Die Variable "Infektionsalter" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk	39
A. Der Krankheitswandel in anatomischer Hinsicht ..	40
1. Die Pleuritis exsudativa	40
2. Die Frühstreuung in die Lungen	40
3. Die phthisische Weiterentwicklung der Spätprimärinfektion	41
4. Die Lokalisation der hämatogenen Metastasen .	41
B. Der Krankheitswandel in prognostischer Hinsicht.	41
Diskussion	42
Zusammenfassung	48
Verzeichnis der Abkürzungen	49
Autorenverzeichnis	50

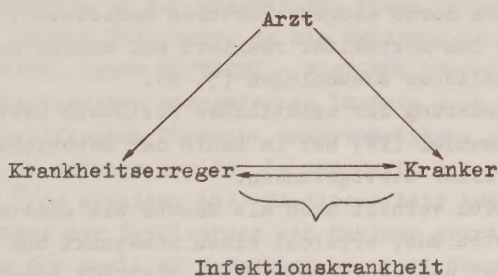
E i n l e i t u n g

HIPPOKRATES unterschied im Krankheitsgeschehen drei Variablen: die Krankheit, den Kranken und den Arzt (zit. n. 1). Bei den Infektionskrankheiten kommt der Krankheitserreger als vierte Variable hinzu.

"Wir haben in dem Angriff des Erregers und der Abwehr des Makroorganismus das Wesen der Infektion und in dem Ergebnis aus diesen mannigfaltigen Wechselbeziehungen das Wesen der Infektionskrankheit zu erblicken. Aus einer Infektion kann sich das klinische Bild einer Infektionskrankheit entwickeln, muß es aber nicht. Infektion und Infektionskrankheit sind also keineswegs identische Begriffe" (2).

Neben den beiden Variablen "Erreger" und "Kranker" nimmt am Infektionsgeschehen aber auch die Variable "Arzt" teil; indirekt, indem sie die beiden ersten Variablen zu beeinflussen sucht. Demnach erfolgt ein Wandel der Infektion in der Geschichte immer dann, wenn sich eine der drei Variablen ändert. In der Regel äußert sich das in einer Änderung der Variablen "Krankheit", allerdings nicht immer.

Der gesamte Komplex an Beziehungen zwischen den einzelnen Variablen läßt sich folgendermaßen übersichtlich darstellen:



Als letzte Variable soll das Infektionsalter betrachtet werden; denn dieses ist gerade bei der Tbk bzw. LTbk von Wichtigkeit.

Unsere Aufgabe ist es, zu untersuchen, ob und inwiefern sich die drei Variablen, die am Infektionsgeschehen der LTbk teilnehmen, geändert haben oder in Änderung begriffen sind.

In den Fällen, wo die Änderung einer der drei Variablen mit einem Krankheitswandel verbunden ist, wird dieser dargestellt werden.

I. Die Variable "Kranker" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk.

Alle Faktoren, die der infizierte Organismus im Kampf gegen das Tuberkelbakterium einsetzt, bezeichnet man summarisch als "natürliche Widerstandsfähigkeit gegen die Tbk" (3). Sie ist teils erblich, "teils umweltbedingt. Sie im wesentlichen bestimmt, ob eine Infektion progressiv ist oder nicht; ob sie akut oder chronisch verläuft; ob die fortschreitende Infektion zur Generalisation neigt oder auf ein Organ beschränkt bleibt. Die erworbene Immunität, der früher die BEHRING-RÖMERSche Doktrin eine große Bedeutung beimaß, spielt hierbei nur eine untergeordnete Rolle" (3).

Der Erbeinfluß bei der natürlichen Resistenz gegen die Tbk wurde durch die Forschungen von DIEHL und v. VERSCHUER (4) nachgewiesen. Die Abhängigkeit von der Umwelt, der Peristase, kommt in den Ergebnissen der statistischen Epidemiologie zum Ausdruck. Ungewollte Massenexperimente wie Kriege oder Wirtschaftskrisen zeigen anschaulich, wie stark der Genotypus der natürlichen Resistenz durch exogene Faktoren modifiziert werden kann. Die Kurve der Tbk-Mortalität reagiert auf solche Massenexperimente mit deutlichen Ausschlägen (5, 8).

Ein durch Veränderung der natürlichen Resistenz hervorgerufener Infektionswandel (IW) hat im Laufe der Geschichte tuberkulös verseuchter Völker stattgefunden.

Die Tbk bzw. LTbk verhält sich als Seuche wie andere Seuchen auch; sie breitet sich aus, erreicht einen Höhepunkt und verebbt wieder: die Tbk kommt und geht. HOFBAUER - FLATZECK konnte diese Tatsache mit seinem "Jahrhunderte-und Weltplan der Tuberkulose" (Abb. 1) beweisen. Die Kurven der Abb. 1 zeigen für verschiedene Länder und Städte Europas die Mortalität an LTbk. Ihnen allen ist der wellenförmige Verlauf gemeinsam. Verschieden jedoch sind die Amplituden der Wellen: so ist in Schweden die Epidemiewelle auf dem dünnbesiedelten Lande flacher als in der Hauptstadt Stockholm (8).

Der wellenförmige Verlauf der Tbk-Seuche folgt einem allgemeinen epidemiologischen Gesetz, wonach eine Seuche von selbst

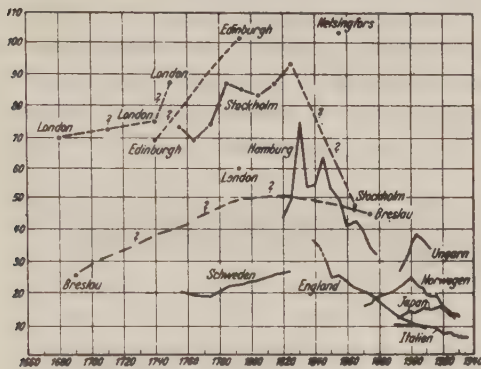


Abb. 1. Jahrhunderte- und Weltplan der LTbk von HOFBAUER-FLATZECK, vereinfacht n.8.

wieder abflaut, nachdem sie einen Höhepunkt erreicht hat.

Diese "Selbststeuerung" einer Tbk-Epidemie erklärt man mit der Auslese und der damit verbundenen Verbesserung des Erbgutes (zit. n. 6, 8). Darnach kommt es immer dann zu einem solchen Anstieg, wenn sich in einer Population eine genügende Zahl Tuberkulosehinfälliger angesammelt hat. In der folgenden Pandemie werden sie zum größten Teil ausgemerzt; so nimmt das "brennbare Material" mehr und mehr ab; die Seuche erlischt von selbst, um lediglich in der endemischen Phase "weiterzuglimmen" (7).

Diesen Zeitpunkt, da die Epidemie in die endemische Phase abgeleitet, nennt HOFBAUER - FLATZECK "Endemiepunkt". Er wurde in verschiedenen europäischen Ländern noch vor der Einführung der spezifischen Therapie unterschritten; z.B. in Deutschland wurde er anfangs des 20. Jahrhunderts mit einer LTbk-Mortalität von 8 ‰ erreicht (8). Zu dieser Zeit hatte die antituberkulöse Resistenz der Bevölkerung ein Maximum erreicht, das trotz weiterer Hebung der sozialen Verhältnisse nicht überschritten werden konnte. Die Mortalität sank zwar weiterhin; das war jedoch die Folge der nach 1900 erzielten Fortschritte in der Individual- und Gruppenmedizin (8).

"Außer den allgemeinen epidemiologischen Gesetzen und einer natürlichen Auslese von widerstandsfähigen Generationen spielen im Kommen und Gehen der Tbk die zwei nach HOFBAUER - FLATZECK als "Kardinalfaktoren der Tuberkuloseepidemie" bezeichneten Umstände der Bevölkerungsdichte und der allgemeinen Gesundheitspflege eine Rolle; sie üben eine fördernde oder hemmende Wirkung

auf den Verlauf der Seuche aus" (8).

Wenn die natürliche Resistenz einer Bevölkerung derart gewachsen war, daß z.B. in Hamburg die Tbk-Mortalität von 1830 bis 1915 um 80 % fiel, dann mußte sich das auch auf das Bild der Tbk bzw. LTbk auswirken. Deduktiv kann gefolgert werden: Der Verlauf muß blander geworden sein; evtl. hat sich auch die pathologische Anatomie in bestimmter Weise geändert. Zu diesem Problem findet sich leider keine Stellungnahme.

Die tuberkulöse Resistenz europäischer und anderer lange tuberkulös durchseuchter Völker hat sich in der Geschichte durch säkulare Auslese gewandelt.

II. Die Variable "Krankheitserreger" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk.

Die wichtigsten Erreger der menschlichen Tbk sind der Typus humanus und der Typus bovinus des Mycobacterium tuberculosis. Beide sind für den Menschen gleich pathogen (9): das bovine Tuberkelbakterium (TB) ruft die gleichen Tbk-Formen hervor wie das humane, auch LTbk. Doch ist der Anteil der Perlsuchtinfection an der Lungenschwindsucht in Deutschland sehr gering; MEISSNER (1959, 10) gibt 5 % als Durchschnitt für die Jahre 1952 bis 1957 an. Die folgenden Untersuchungen beziehen sich daher nur auf den Typus humanus.

Eine Wesensänderung des TB als Voraussetzung für einen IW kann exogene und endogene Ursachen haben. Es ist daher eine exogene Wesensänderung von einer endogenen zu unterscheiden.

Erstere erfolgt unter der Einwirkung von chemischen Substanzen, z.B. den modernen Chemotherapeutika (ChTha): die TB werden resistent gegen die betreffenden Substanzen; damit kann sich gleichzeitig ihre Virulenz ändern.

Demgegenüber erfolgt die endogene Wesensänderung im "Kraftfeld", das zwischen Krankheitserreger und Wirtsorganismus herrscht. Sie soll uns nur soweit interessieren, als sie die Virulenz der Keime betrifft.

A. Die endogene Wesensänderung des TB.

Aus der Mikrobiologie liegen zahlreiche Beispiele für eine endogene Wesensänderung vor. Allerdings sind es im wesentlichen Beispiele, die eine endogene Wesensänderung im Sinne einer Virulenzverminderung zeigen. Eine Virulenzsteigerung dagegen ist nur in seltenen Fällen beobachtet worden. So lassen sich hämolytische Streptokokken aus avirulenten grünen zurückgewinnen (11). Dagegen ist der Virulenzverlust des Stammes BCG irreversibel (12, 13); Lediglich bei geringgradig abgeschwächten TB konnte GRIFFITH durch Tierpassagen eine Virulenzsteigerung erreichen (zit. n. 12).

Eine endogene Virulenzabschwächung läßt sich am Verhalten des Variolavirus demonstrieren. Wird das hochvirulente Virus auf das Rind verimpft, so ruft es bei diesem die gutartig verlaufende Kuhpocke hervor. Wird es nun wieder rückübertragen auf den Menschen, so erweist es sich als derart in seiner Virulenz geschwächt, daß es als Vakzine verwendet werden kann (11).

Auch beim TB ist eine endogene Virulenzverminderung möglich. Sie ist aber bei weitem nicht so ausgeprägt wie in dem oben angeführten Beispiel; und sie erfolgt wesentlich langsamer.

TB abgeschwächter Virulenz wurden gelegentlich aus Fällen von Knochen- und Gelenktuberkulose, Halslymphknoten-, Bauchfell- und Darmtuberkulose gezüchtet. In der Hauptsache sind aber solche TB bei der Hauttuberkulose beobachtet worden (12).

GRIFFITH (zit. n. 12) fand von 204 Lupusstämmen nur etwa 2/3 von normaler Virulenz; alle anderen wiesen dagegen eine mehr oder weniger hochgradige Virulenzabschwächung auf. LANGE (12) fand bei Lupusstämmen etwa die Hälfte abgeschwächt.

Für die Virulenzabschwächung der Lupusstämmen spielen die hohen natürlichen Abwehrkräfte der Haut eine wichtige Rolle. Durch sie verlieren die TB während ihres Aufenthaltes in der Haut an Virulenz. Daher ist die Wahrscheinlichkeit, auf avirulente TB zu stoßen, umso größer, je älter der Lupusherd ist. Virulenzprüfungen wurden auch an den im Sputum enthaltenen TB angestellt. Alle bisherigen Untersuchungen zeigen, daß die Sputumstämme durchwegs von hoher Virulenz sind (12).

Obwohl also durchaus die Möglichkeit einer endogenen Virulenzabschwächung besteht, ergibt sich dennoch kein IW. Denn die wichtigste Infektionsquelle für den Menschen, der Orfantuberkulose, enthält in seinem Sputum nur vollvirulente TB. Der Lupus-

krankte aber kommt als Infektionsquelle kaum in Betracht.

Eine endogene Wesensänderung von Bakterien kann auch von epidemiologischer Bedeutung sein. Das nimmt NEUFELD (14) für die Gruppe der Infektionskrankheiten mit "fluktuierenden" Erregern an. Als "fluktuierende" Erreger bezeichnet er solche, deren Virulenz sich experimentell besonders leicht verändern läßt. Hierher gehören die Erreger der Influenza, der Hühnercholera und des Rotlaufs, ferner die Streptokokken und Pneumokokken. Deren ausgeprägte Variabilität spielt einmal eine Rolle für das Auf und Ab der Seuchenbewegungen; zum anderen ist sie eine der Gründe für die Erscheinung, daß beim Abflauen der Seuchenwelle bei den genannten Infektionskrankheiten der Verlauf gutartiger wird und durch eine geringere Letalität belastet ist.

Auch für die Tbc wurde eine epidemiologische Virulenzabschwächung postuliert, um sie für den spontanen Mortalitätsrückgang der Tuberkuloseseuche mitverantwortlich machen zu können. Sie ist jedoch außerordentlich unwahrscheinlich (11, 14, 15, 16). Das TB ist im Verhältnis zu den "fluktuierenden" Erregern äußerst "stabil"; die Tbc gehört, wie auch die Malaria und die Cholera, zu den Infektionskrankheiten mit "stabilem" Erreger (14).

Das TB verliert nur als Lupus-TB an Virulenz. Ein Infektionswandel ergibt sich daraus nicht, da der Lupuskranken als Infektionsquelle nicht in Frage kommt. Eine Virulenzabschwächung des TB im Laufe der geschichtlichen Auseinandersetzung mit dem Menschen ist äußerst unwahrscheinlich.

B. Die exogene Wesensänderung des TB.

Die exogene Wesensänderung des TB besteht in der Resistenzentwicklung gegen chemische Verbindungen. Sie ist eines der wichtigsten Probleme der modernen Chemotherapie.

Die wichtigsten gegen das TB gerichteten ChTha sind das Streptomycin (Sm), das Isonicotinsäurehydrazid (INH) und die Paraminosalizylsäure (PAS). Die folgenden Betrachtungen werden daher nur die Resistenz gegenüber diesen 3 Mitteln berücksichtigen.

Die Chemoresistenz der TB wirkt sich in 3 facher Hinsicht aus:

1. Die Resistenz gegenüber einem Chemotherapeutikum beeinträchtigt dessen bakteriostatischen Effekt, oder hebt ihn sogar auf.
2. Offentuberkulose, deren TB-Populationen resistent geworden sind, vermögen ihre Umgebung mit resistenten Keimen zu infizieren.
3. Die Entwicklung der INH-Resistenz geht einher mit einer Virulenzänderung der Keime.

Es ist die Frage, ob sich von diesen 3 Auswirkungen eine Möglichkeit zu einem IW bei der LTbk ergibt.

1. Die Beeinträchtigung der bakteriostatischen Wirkung.

Angesichts der Tatsache, daß es nach wie vor nur 3 hochwirksame ChTha gibt, ist man sehr bemüht, jede Resistenzentwicklung zu unterbinden. Erfahrungsgemäß läßt sich dies zum größten Teil durch kombinierte Verabreichung von 2 oder 3 ChTha erreichen.

Trotzdem haben die Behandlungsresistenzen, wie aus der Literatur zu ersehen, ganz gewaltig zugenommen.

RIST und CROFTON (1960) stellten mittels einer Umfrage in verschiedenen europäischen und außereuropäischen Ländern 1957 fest, daß 40 % von 17000 Lungentuberkulösen zu Beginn der stationären Behandlung resistente TB ausschieden (17).

BERNARD (1957) gibt für die Jahre 1954 bis 1956 eine durchschnittliche Resistenz von 30 % gegen ein oder mehrere ChTha an (18).

DISSMANN und IGLAUER (1960) fanden für die Jahre 1956 bis 1958 Resistenzen im gleichen Durchschnitt (19).

DADDI (1957) beobachtete in 53 % seiner Fälle eine Behandlungsresistenz; dabei stand die Doppelresistenz gegen Sm und INH mit 24 % an erster Stelle (20).

Die Angaben der verschiedenen Autoren differieren teilweise erheblich. U.a. ist dies auf verfahrenstechnische Unterschiede zurückzuführen (19).

Die Gründe für eine derartige Zunahme der Behandlungsresistenzen sind verschieden. Zu Anfang der Chemoära, als nur Sm erhältlich war, kam die Resistenz zwangsläufig im Gefolge

der Monotherapie. Heute ist die Monotherapie zwar ein Kunstfehler (21), aber es läßt sich nachweisen, daß in den Fällen, wo trotz Kombinationstherapie eine Resistenz auftritt, in Wirklichkeit auch nur eine Monotherapie betrieben wurde, allerdings "unbewußt" (22). Das Ergebnis einer solchen "Kombinationstherapie" ist eine Doppelresistenz (23). Ein weiterer Grund ist die Tatsache, daß selbst eine richtige Kombinationstherapie kein absoluter Schutz gegen eine Resistenzentwicklung ist (24).

Mit den Folgen der Chemoresistenz für die Klinik der LTbk und die Behandlungsergebnisse hat sich CROFTON (1958, 25) eingehend beschäftigt. (Die Abb. 2, 3, 4, 5 und 6 nach 25!).

1. Das chemotherapeutische Behandlungsergebnis bei Patienten mit sensiblen Keimen unterscheidet sich deutlich von dem bei Patienten mit resistenten Keimen.

Abb. 2, S. 9, zeigt den Unterschied hinsichtlich der Mortalität. 270 Lungentuberkulöse, deren TB sensibel gegen mindestens 2 der 3 ChTha Sm, PAS, INH waren, wiesen im ersten Monat nach Aufnahme eine Letalität von 2,6 % auf; diese sank dann während der folgenden 3 bis 4 Beobachtungsjahre auf durchschnittlich 1,9 %. Die Vergleichsgruppe von 35 Patienten, deren Keime mindestens gegen 2 der 3 ChTha resistent waren, wiesen dagegen für die gleichen Zeiträume eine Letalität von 5,7 % bzw. 17 % auf.

Abb. 3, S. 9, zeigt den Unterschied hinsichtlich der Rezidivrate. 240 Patienten mit sensiblen Keimen hatten während einer 3 - bis 4 jährigen Beobachtungszeit eine Rezidivrate von nur 6 %, die Vergleichsgruppe dagegen eine solche von 22 %. Wie der untere Teil der Abb. 3 beweist, ist die Rezidivrate umgekehrt proportional der Behandlungsdauer; daher wäre es durch entsprechende "long-time-therapy" möglich gewesen, die Rezidivrate noch unter 6 % zu senken.

Abb. 4, S. 9, zeigt den Unterschied hinsichtlich der TB-Positivität der Lungenherde. Bei Patienten mit resistenten Keimen konnten fast aus allen Herden lebensfähige TB isoliert werden. Soweit eine Isolation von TB in wenigen Fällen bei Patienten mit sensiblen Keimen möglich war, waren die TB zum größten Teil nicht mehr lebensfähig.

Abb. 5, S. 9, zeigt, daß in der Gruppe mit den sensiblen TB die Zahl der positiven Fälle mit der Therapiedauer abnimmt.

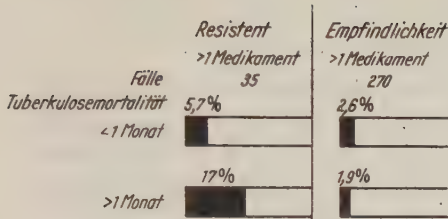


Abb. 2. Resistenz und Lungentuberkulosemortalität. 305 Krankenhausbälle (1953): Resultate bis Dezember 1956

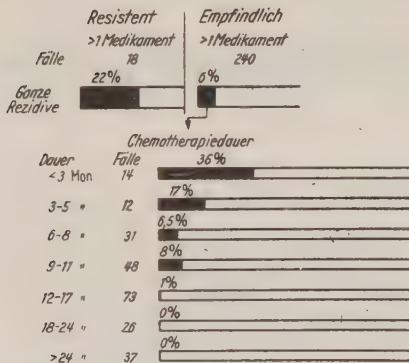


Abb. 3. Resistenz und Lungentuberkuloserezidiv. 258 BK-negative Entlassungen (1953)

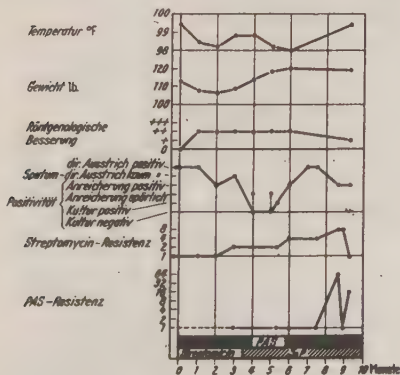


Abb. 6. Geringer Grad von Sm-Resistenz und klinische Verschlechterung (nach 25).

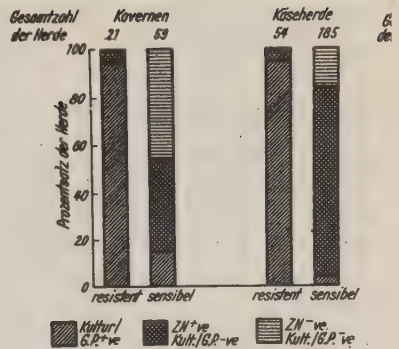


Abb. 4

Abb. 4. Wirkung der Resistenz auf die Positivität.

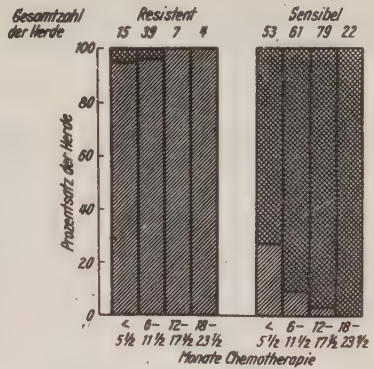


Abb. 5. Dauer der Chemotherapie und Positivität der Lungenherde (nach 25).

Zeichenerklärung für Abb. 4 und 5:
ZN: Präparat nach ZIEHL-NEELSEN gefärbt.

G.P.+ve/-ve: positiv / negativ nach Verimpfung auf Meerschweinchen.

Kult./G.P.: Kultur oder Verimpfung auf Meerschweinchen.

Ähnlich verhält sich die Rezidivrate in der gleichen Gruppe. Bei den Kranken mit resistenten Keimen bestehen dagegen keine solchen Beziehungen.

2. Die klinischen Folgen beim Auftreten der Resistenz während der Behandlung demonstriert CROFTON am Beispiel eines lungen-tuberkulösen Patienten (Abb. 6, S. 9). "Dieser wurde zuerst 3 Monate mit Sm und PAS tägl. behandelt; darnach intermittierend mit Sm und PAS; letztere Kombinationsform ist riskant. Es folgte nach geringgradiger Sm-Resistenz nach 2 Monaten das Auftreten PAS-resistenter Keime, Zunahme der Sputumpositivität, sowie klinische und röntgenologische Verschlechterung" (25).

Die Zunahme der Behandlungsresistenzen auf 30 % - 50 % stellt einen für die Klinik äußerst problematischen Infektionswandel dar.

2. Die Infektion mit resistenten TB.

Für den Betroffenen ist eine derartige Infektion ohne weitere Konsequenzen, solange es bei der Bildung des Primärkomplexes bleibt. Entwickelt sich aber daraus eine Tbc, so kann sich bei unsachgemäßer Anwendung der Kombinationstherapie der Krankheitsverlauf komplizieren. Im vorangehenden Abschnitt wurde erörtert, inwieweit die LTbc dann einen anderen klinischen Verlauf und andere Behandlungsergebnisse zeigt.

Zur Zeit kommt der Infektion mit resistenten TB keine epidemiologische Bedeutung zu (26, 27, 28, 29). Denn primär-resistente LTbkn werden nur selten beobachtet.

BECK (1955) fand in 2 % von 480 unbehandelten LTbkn eine Primärresistenz; dabei bestand in 8 Fällen eine Primärresistenz gegen Sm, in den restlichen 2 gegen Sm und PAS gleichzeitig (26).

CHAVES und Mitarb. (1955) sahen unter 385 nicht behandelten LTbkn in 1,6 % eine deutliche Primärresistenz gegen Sm und in 2,3 % gegen INH; kein Fall von Doppelresistenz (27).

KERTAY und Mitarb. (1958) wiesen bei 498 Stämmen in 2 % eine Resistenz nach; je 0,4 % waren resistent gegen INH bzw. PAS, 1,2 % gegen Sm (29).

FOX und Mitarb. (1957) fanden bei einem Sammelmaterial von 80 Fürsorgestellten in 5,1 % resistente Stämme; 21 Kranke zeigten eine Resistenz gegen PAS, 22 gegen Sm und 7 gegen INH (30).

MEISSNER (1956) gibt die Zahl der mit resistenten Keimen infizierten Erwachsenen mit 2 % (1953), 1,5 % (1954), 1 % (1955) an. Für Jugendliche mit INH-primärresistenten Keimen gilt für den gleichen Zeitraum die Zahlenreihe: 6 %, 3 %, 1,3 % (28).

Nach DISSMANN und IGLAUER (1960) betrugen die Primärresistenzen 1955 6 %, 1958 dagegen 11 % (19).

Die Infektion mit resistenten TB ist ohne epidemiologische Bedeutung, da sie lediglich in 1 % bis 11 % der Fälle nachzuweisen ist.

3. Die veränderte Virulenz der TB bei INH-Resistenz.

Das Problem der Virulenzänderung der Keime bei Resistenzentwicklung besteht nur bei INH, nicht aber bei Sm oder PAS; Sm- oder PAS-resistente TB erweisen sich im Meerschweinchenversuch als hochvirulent und erzeugen eine generalisierte Tbc (21, 31).

Zahlreiche Beobachtungen ergeben übereinstimmend, daß TB unter längerer INH-Behandlung dem Meerschweinchen gegenüber an Virulenz verlieren (32).

Manche Autoren haben angenommen, daß die Virulenzabschwächung im Meerschweinchenversuch generell auch für andere Organismen gültig sei, so auch für den Menschen. Sie fordern daher eine langfristige INH-Therapie, deren Ziel gerade die INH-Resistenz bzw. die mit ihr verbundene Virulenzabschwächung ist (32).

Aus der genannten Virulenzminderung des TB ergab sich für den Menschen allerdings kein IW; denn jene ist ein Ausnahmefall, der wohl für das Meerschweinchen zutrifft, aber nicht für den Menschen, ja nicht einmal für Hamster oder Maus (32).

Von verschiedener Seite wurden Vergleiche zwischen "klinischer Virulenz" der INH-resistenten TB und ihrer Virulenz im Meerschweinchenversuch angestellt. Sie lassen jede Konkordanz

zwischen klinischem Krankheitscharakter und Erregervirulenz im Tierversuch vermissen; daraus folgt eindeutig, daß das INH-resistente TB für den Menschen vollvirulent ist (33).

So fanden ESCH und Mitarb. (1957, 34) bei 12 von insgesamt 20 lungentuberkulösen Patienten, deren Sputumstämme sich dem Meerschweinchen gegenüber deutlich virulenzgeschwächt erwiesen, "unverkennbare Zeichen einer klinisch virulenten Infektion".

SIMON (1958) konnte bei chronisch-kavernös kranken Jugendlichen mit INH-Resistenzen von 50 bis 100 μ /ccm ebenfalls keine Parallele zwischen Avirulenz im Tierversuch und Virulenz im menschlichen Krankheitsgeschehen feststellen (35).

GERNETZ-RIEUX und Mitarb. (1955, 36) berichteten von 39 Patienten mit im Tierversuch virulenzschwachen TB. Davon verschlechterten sich 11 Fälle, 5 Fälle verliefen letal, insgesamt also 16 klinisch eindeutig hochvirulente Infektionen.

Aus der im Meerschweinchenversuch feststellbaren Virulenzabschwächung INH-resistenter TB ergibt sich kein Infektionswandel, da die Abschwächung nicht auch für den Menschen gilt.

III. Die Variable "Arzt" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk.

Dieses Kapitel ist am umfangreichsten; denn es ist gerade das Ziel des Arztes, einen IW herbeizuführen. Das kann durch individualmedizinische Maßnahmen oder durch seuchenprophylaktische Kollektivverfahren erreicht werden.

Ob und in welchem Maße eine Individualmedizin wirksam ist, zeigt der Verlauf der Krankheit; oder objektiver, ihre Letalität. Soweit Kollektivverfahren dispositionsprophylaktischer Natur sind, gilt das auch für sie; soweit sie aber expositionsprophylaktisch wirken, zeigt sich ihr Einfluß auf das Infektionsgeschehen durch eine Senkung der Morbidität.

Beide jedoch, die Individualmedizin und die Prophylaxe, beeinflussen die Mortalität. Ihren großartigen Fortschritten auf dem Sektor der Tbk-Bekämpfung ist es zu verdanken, daß das natürliche Verharren der Mortalität an Tbk bzw. LTbk auf dem Endemiepunkt durchbrochen wurde. Die Tbk- bzw. LTbk-Mortalität sank nicht nur auf Grund ihrer epidemiologischen "Selbststeuerung", sondern auch durch die antituberkulösen Maßnahmen (8).

A. Die Individualmedizin in ihrer Bedeutung für den IW.

Die Versuche, die LTbk therapeutisch anzugehen, sind so alt wie die LTbk selbst. Die Zahl der Heilmittel, die im Laufe der Tbk-Geschichte angepriesen wurden, ist unübersehbar. "Es wäre historisch interessant, einmal festzustellen, wie viele Hunderte von Mitteln schon sichere Heilung der LTbk verbürgt haben, von denen aber heute niemand mehr spricht, weil sie von Anfang an wertlos waren" (37).

Doch es war nicht alles Selbsttäuschung. Bereits im Altertum finden sich Ansätze zur modernen klimatisch-hygienisch-diätetischen Anstaltsbehandlung; so empfiehlt HIPPOKRATES eine Hydrotherapie und Psychotherapie; seine Kurvorschriften erinnern an die moderne Liege- und Ruhe-therapie (38).

Diese Methode geriet aber in Vergessenheit. BREHMER mußte sie Mitte des 19. Jahrhunderts von neuem entdecken. Er leitete damit eine Epoche ein, die größte Erfolge in der Behandlung der Tbk bzw. LTbk aufzuweisen hat. In ihrem Verlauf wurden in bestimmten zeitlichen Intervallen immer wieder neue Therapiemethoden entwickelt, die immer wirksamer wurden. An Hand von Statistiken läßt sich eindrucksvoll nachweisen, wie mit jeder neuen Therapie die Prognose sich stufenweise verbessert. Heute scheinen die Behandlungserfolge die Grenzen des Möglichen erreicht zu haben.

Jene neuen Methoden, die auf die klimatisch-hygienisch-diätetische Behandlung folgten, sind einmal die Kollaps-therapie, die etwa um 1910 allgemein zur Anwendung kam und damit die Anstaltsära ablöste. Auf die Kollapsära folgte die Chemoära, in der der Kollaps eine Zeitlang noch, wenn auch eingeschränkt, praktiziert wurde. Mit der Einführung der Resektion verschwand der Kollaps fast völlig aus dem Behandlungsplan der LTbk.

1. Die Anstaltsära 1854 - 1910.

Die Anstaltsbehandlung hat trotz Einführung hervorragender Therapiemethoden bis in die heutige Zeit nicht an Bedeutung verloren; im Gegenteil, die Tatsache, daß es bis heute gegen das TB noch kein baktericides Therapeutikum gibt, hat ihre Bedeutung erhöht. Die Tbk ist eine Allgemeinerkrankung (39); sie kann daher auch nur durch klinische Allgemeinbehandlung geheilt werden.

Die Anstaltstherapie läuft letztlich auf eine Weckung und Hebung der mesenchymalen Abwehrkräfte des Organismus hinaus (40). BREHMER sah das Wesen seiner Behandlung in der Abhärtung mit Luft und Wasser, in kräftiger Ernährung, in einer geschlossen geführten und richtig geleiteten Anstalt (41). Sein Schüler DETTWEILER führte sein Werk fort und baute es zur definitiven BREHMER-DETTWEILERSchen Anstaltsbehandlung aus; als wesentlichste Neuerung kam die Ruhe- und Luftliegekur hinzu (42).

DETTWEILER erreichte mit dieser Therapie Dauererfolge in 24 % bis 27 % seiner Fälle. Er erregte damit großes Aufsehen. Das kann man nur verstehen, wenn man weiß, daß fast bis zur Jahrhundertwende in den Gehirnen von Laien und Ärzten die Vorstellung fest verankert war, daß die Lungenschwindsucht eine absolut unheilbare, stets zum Tode führende Krankheit sei (41).

Den großartigen Wandel in der Prognose der Ltbk zeigt die Statistik von KREBS (1930, 43). Ihr liegen 1803 Fälle reiner Ltbk zugrunde, die in der Zeit von 1912 bis 1927 in der aargauischen Heilstätte Barmelweid konservativ behandelt wurden. Die Nachuntersuchungen wurden Ende 1928 abgeschlossen. Zur Nachuntersuchung erschienen 1787 ehemalige Patienten, das sind 99,1 %. Die große Anzahl der Fälle und die starke Beteiligung an der Nachuntersuchung verleihen den KREBSschen Zahlen eine hohe statistische Signifikanz. Ein weiterer Vorzug dieser Statistik ist es, daß ihr Krankengut in keiner Weise ausgesucht ist.

Die Prognose soll ihren quantitativen Ausdruck finden in:

- a) der Absterbeordnung und
- b) der mittleren Lebensdauer nach STADLER.

In der KREBSschen Statistik ist, wie damals üblich, das Krankengut nach:

- a) den 3 Stadien nach TURBAN-GERHARDT und
- b) positivem oder negativem TB-Befund (offener oder geschlossener Ltbk) in verschiedene Gruppen eingeteilt.

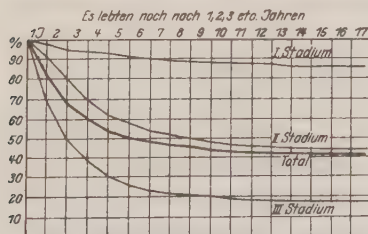


Abb. 7.
Absterbeordnungen
nach KREBS (43).

Abb. 7 zeigt die Absterbeordnungen für das gesamte Krankengut und für die 3 Stadien. Die Kurven sind alle gleichartig aufgebaut: Jede besteht aus einem steil ansteigenden Schenkel und aus einem abszissenparallelen Schenkel.

Letzterer weist darauf hin, daß etwa ab 7. Jahr nach der Kur keine wesentlichen Änderungen im Verhältnis der Gestorbenen zu den noch Lebenden zu erwarten sind; die Ergebnisse sind schlechthin definitiv. Wer die ersten 7 Jahre überstanden hat, darf sich praktisch als geheilt betrachten. Vom Gesamtkrankengut leben nach 7 Jahren 46,9 %, nach 17 Jahren aber immerhin noch 43,3 %; die zu vernachlässigende geringe Differenz beweist das Gesagte gut.

Von den Kranken des ersten Stadiums leben nach 17 Jahren noch 87,4 %. Mit der Schwere und Ausdehnung der Erkrankung wird der Prozentsatz der Geheilten geringer. Für das 2. Stadium beträgt er 44,3 %; von den Fällen des 3. Stadiums leben nach 17 Jahren dagegen nur noch 18,7 %.

Bei allen 4 Absterbeordnungen sind die ersten Jahre nach der Kur am stärksten belastet; der Kurvenschenkel steigt steil an. Das ist so zu deuten, daß bei den floriden, dem Tode geweihten Krankheitsverläufen auch die Anstaltsbehandlung nichts mehr vermag (44).

Diese Fälle nehmen mit der Ausdehnung des Prozesses zu; sie sind demnach im 3. Stadium am stärksten vertreten. Sie zeigen eindeutig, wo die Grenzen der Anstaltsbehandlung liegen.

Abb. 8, S. 19, zeigt die Absterbeordnung der Offentuberkulösen. Nach 17 Jahren leben noch 25,0 %. Dieser niedrige Prozentsatz ist dadurch zu erklären, daß sich die Offentuberkulösen hauptsächlich aus den Kranken des 2. und 3. Stadiums rekrutieren.

Wichtig für eine Aussage über den Wandel der Prognose ist auch die durchschnittliche Lebensdauer nach STADLER. Sie ist definiert als die Zeit, die verfließt, bis die Hälfte der Kranken nach Kurbeendigung gestorben ist (45). KREBS gibt für das 2. Stadium 8, für das 3. Stadium 2 Jahre an; für das 1. Stadium erhält er durch Extrapolation 30 Jahre.

Mit der BREHMER-DETTWEILERSchen Anstaltsbehandlung beginnt ein großartiger Prognosewandel der LTbk, der der Ausdruck der therapeutischen Erfolge der letzten 100 Jahre ist.

Die Anstaltsbehandlung heilt etwa 45 % der Fälle eines durchschnittlichen Krankengutes von LTbkn. soweit die Patienten offentuberkulös sind, 25 % der Fälle.

2. Die Kollapsära 1910 - 1947.

Der Begriff "Kollapstherapie" (BRAUER 1908) ist ein Sammelbegriff. Er umfaßt eine ganze Reihe der verschiedensten Methoden, die alle das Gleiche bezwecken: eine günstige Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses durch Entspannung der Lunge. Man unterscheidet:

- a) intrapleurale Eingriffe (Pneu, Thorakokaustik, Oleothorax),
- b) extrapleurale Eingriffe (Pneumolyse, Thorakoplastik, Plombe, Pneumoperitoneum),
- c) Eingriffe am neuromuskulären Apparat des Thorax (Phrenikusausschaltung) und eine
- d) direkte Kavernenbehandlung (Verfahren nach MONALDI; in neuerer Zeit sind einige Modifikationen hinzugekommen); diese Methode schafft keinen Lungen-, sondern einen Kavernenkollaps (46).

Das Prinzip des Kollapses ist eine Lokalwirkung. Demnach kann die Kollapstherapie (KTh) nicht als selbständige Behandlung der Allgemeinerkrankung Tbc angesprochen werden (47). Eine sinnvolle KTh ist nur auf der Grundlage einer Anstaltsbehandlung nach BREHMER und DETTWEILER möglich.

Das Risiko eines Kollapseingriffes und die Belastung des Organismus dabei erfordern eine Indikation. Diese bestand vor der Chemoära allgemein dann, wenn die LTbk trotz Anstaltsbehandlung keine Neigung zur Heilung erkennen ließ. Praktisch war das immer der Fall bei der kavernösen und der kavernös zerfallenden LTbk. Für BAER (1926) und SCHMIDT (1938) war KTh schlechthin Kavernentherapie. Benigne Fälle sind nach DUMAREST kontraindiziert (46).

Der Kollaps führt im wesentlichen nur bei den indizierten Fällen zu einem verbesserten Ergebnis. Das hat zur Folge, daß die KTh nur für die indizierten Formen der LTbk einen Prognosewandel brachte.

Die Statistik von DÜGGELI (1943,48) erscheint am geeignetsten, den Prognosewandel, den die KTh mit sich brachte, näher zu beleuchten. Sie verfolgt das Schicksal von 1331 Offentuberkulösen, die in der Thurgauisch-Schaffhausischen Heilstätte von 1922 bis 1937 gekurt hatten. Die Nachforschungen wurden Ende 1942 abgeschlossen; die Beobachtungszeit beträgt daher 21 bis mindestens 6 Jahre. Nachricht konnte von allen ehemaligen Patienten erhalten werden.

Die KTh spielte 1922/23 in der Heilstätte mit 17,1 % eine relativ geringe Rolle. Die Eingriffe nahmen jedoch kontinuierlich zu, so daß ihr Anteil 1932 bereits 65,3 %, 1942 sogar 76,2 % betrug (untere Kurve, Abb. 9, S. 19). Paralell zur chirurgischen Entwicklung gelang es bei einer immer größeren Anzahl von Patienten, den Sputumbefund umzukehren (obere Kurve, Abb. 9, S. 19). Die großartige Wirksamkeit der KTh läßt sich wohl kaum noch besser veranschaulichen.

Vom Gesamtkrankengut der Jahre 1922 - 1937 leben nach einer Beobachtungszeit von 6 - 10 Jahren noch etwa 51 % gegenüber 26 % nach KREBS. Das Gesamtkrankengut wurde nach den Behandlungsperioden 1922/27, 1928/32, 1933/37 in 3 Gruppen aufgeteilt. Abb. 8, S. 19, zeigt ihre Absterbeordnungen. Es fällt der prognostische Unterschied zwischen den Offentuberkulösen von KREBS und denen von DÜGGELI aus der 1. Behandlungsperiode auf. Von den ersteren leben nach 10 Jahren nur noch 26 %, von den anderen dagegen immerhin noch 41 %. Die Differenzen werden mit zunehmender Anwendung und Perfektionierung der KTh noch größer (Abb. 8). So leben von den Patienten aus der 2. Behandlungsperiode nach 10 Jahren bereits noch 52 %, von denen aus der letzten Periode nach 6 Jahren sogar noch 68 %. Abb. 9 vermag diese auffallende Tatsache besser zu erklären als viele Worte.

Das Krankengut der einzelnen Behandlungsperioden wurde außerdem nach pathol.-anat. Gesichtspunkten unterteilt in

- a) einseitig-kleinkavernöse,
- b) doppelseitig-kleinkavernöse,
- c) einseitig-großkavernöse,
- d) doppelseitig-großkavernöse Lungentuberkulösen.

Abb. 10, S. 19, zeigt die Absterbeordnungen der einseitig-kleinkavernösen LTbkn in den 3 Perioden. Sie lassen erkennen, daß sich die Prognose während der Jahre 1922/37 nicht geändert hat, trotz zunehmender (von 26,1 % auf 53,5 %) Anwendung des Kollapses. Offensichtlich leistet hier die Anstaltsbehandlung schon allein das Beste.

Abb. 11, S. 20, zeigt die Absterbeordnungen bei den doppelseitig-kleinkavernösen LTbkn. Es fällt eine Verbesserung der Prognose der Jahre 1928/32 gegenüber 1922/27 auf; nach 10 Jahren leben 45 % gegenüber 37 %.

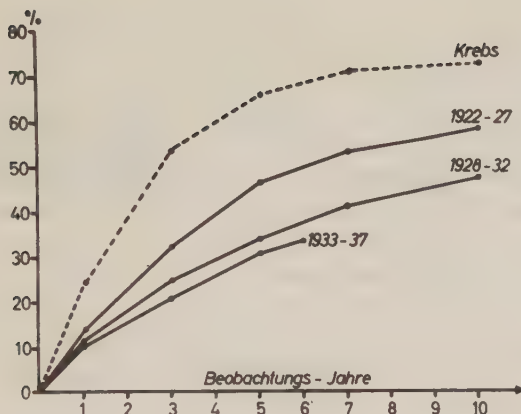


Abb. 8. Absterbeordnungen der Offentuberkulösen nach KREBS und nach DÜGGELI (zusammengestellt nach 43 und 48).

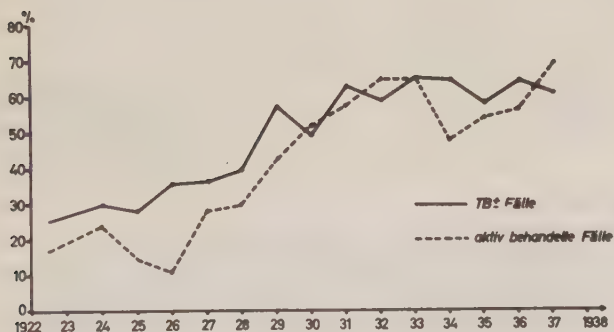


Abb. 9. Deutliche Parallelität zwischen Zunahme der kollapstherapeutischen Eingriffe und der Zahl der Offentuberkulösen, die in die geschlossene Form übergeführt werden können (zusammengestellt nach 48).

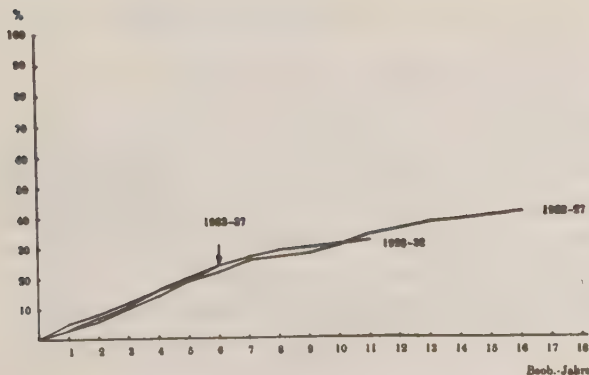


Abb. 10. Absterbeordnungen der einseitig-kleinkavernösen LTbkn (nach 48).

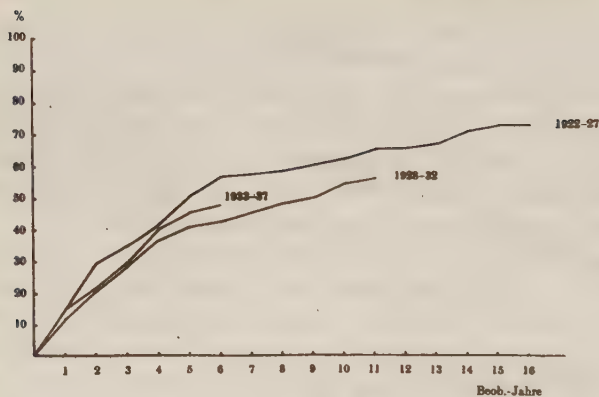


Abb. 11. Absterbeordnungen der doppelseitig-kleinkavernösen LTbkn (nach 48).

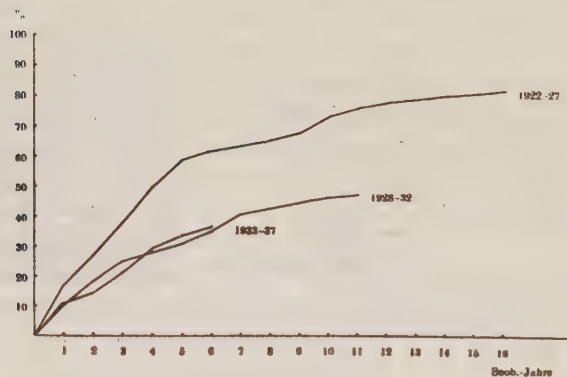


Abb. 12. Absterbeordnungen der einseitig-großkavernösen LTbkn (nach 48).

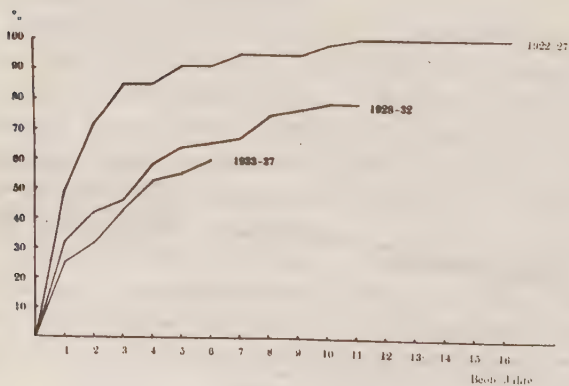


Abb. 13. Absterbeordnungen der doppelseitig-großkavernösen LTbkn (nach 48).

Beide Formen der LTbk gehören offensichtlich nicht zum Indikationsbereich der KTh; zumindest nicht die einseitig-kleinkavernöse LTbk. Trotz verstärkter Anwendung der KTh läßt sich die Lebenserwartung kaum bzw. nur geringfügig erhöhen. Anders ist dies bei den nun folgenden großkavernösen Prozessen. Sie sind die eigentliche Domäne der KTh. Eine Zunahme der kollapstherapeutischen Eingriffe drückt sich deutlich in einer Prognoseverbesserung aus.

Abb. 12, S. 20, zeigt die Absterbeordnungen bei den einseitig-großkavernösen LTbkn. Von ihnen leben nach 10 Jahren aus der 1. Periode nur noch 26 %, aus der 2. dagegen noch mehr als 50 %.

Abb. 13, S. 20, zeigt die Absterbeordnungen bei den doppelseitig-großkavernösen Prozessen. Die Lebensaussichten zwischen den 3 Perioden sind markant verbessert. In der Periode 1922 bis 27 wurden diese Fälle nur konservativ angegangen; alle Patienten dieser Periode erlagen im Laufe von 10 Jahren ihrem Leiden. Mit Anwendung der KTh wurde die Letalität erheblich gesenkt: aus der 2. Periode leben noch 20 %, aus der letzten sogar 36 %.

Die Kollapstherapie hat die Prognose der LTbk gegenüber der BREHMER-DETTWEILERSchen Anstaltsbehandlung verbessert, so daß nach 6 - 10 Jahren Beobachtungszeit von einem durchschnittlichen Krankengut von offenen LTbkn noch 51 % leben gegenüber 26 % bei reiner Anstaltsbehandlung.

3. Die Chemoära 1947 -

Das Sm leitete 1947 die Chemoära ein. Bald folgten die PAS (1949) und das Conteben, 1952 das INH. Das Conteben tritt heute wegen seiner Nebenwirkungen und Toxizität gegenüber Sm, PAS und INH an Bedeutung zurück. In den letzten Jahren sind 6 weitere Tuberkulostatika eingeführt worden. Teils sind sie noch nicht näher erprobt, teils noch mit erheblicher Toxizität behaftet. So nehmen das Sm, das INH und die PAS nach wie vor in der chemotherapeutischen Behandlung der Tbk eine einzigartige Stellung ein (38).

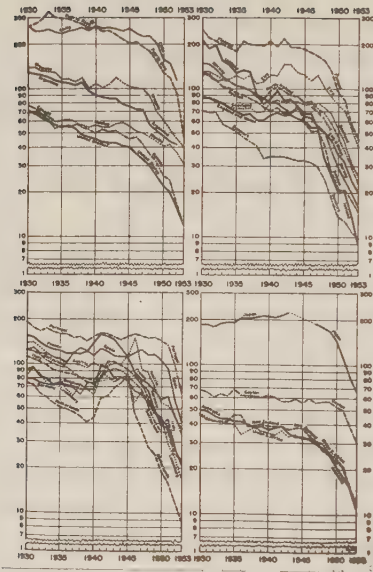


Abb.14. Tbk-Mortalität (bezogen auf 100 000 Einwohner) in verschiedenen Ländern zwischen 1930 und 1953 (nach 49).

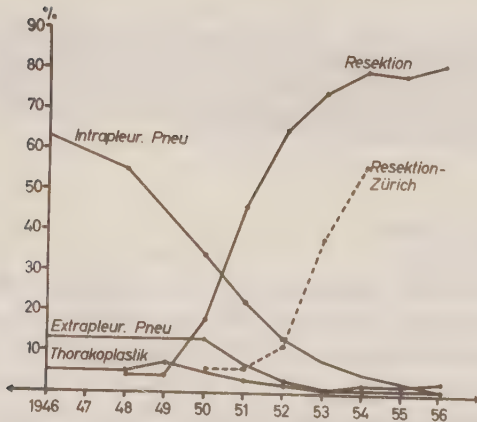


Abb.15. Wandel der Chirurgie der LTbk in Holland (—) (nach 84) und im Kanton Zürich (---) (nach 82).

Die bisherigen Untersuchungen lassen eher eine bakterio-statische als eine baktericide Wirkung vermuten (46). Daraus ergibt sich für die Chemotherapie (ChTh) die gleiche Konsequenz, wie sie schon für die KTh festgestellt wurde: die ChTh kann die BREHMER-DETTWEILERSche Behandlung nicht ersetzen, sondern sie muß auf ihr aufbauen.

Der Beginn der Chemoära ist ein Markstein in der Epidemiologie der Tbk. Die Kurven der Tbk-Mortalität (Abb. 14, S. 22) knicken um 1947 scharf um und fallen dann steil ab.

Während des Zeitraumes 1947 - 1953 fiel die Mortalität in der BR, Schweden und Norwegen jeweils um 71 %, in der Schweiz um 66 %, in den USA und England-Wales um jeweils 64 %, in Island gar um 81 % (49).

10 Jahre nach der Einführung der ChTh beträgt die Tbk-Mortalität in den USA 7,8 auf 10^5 Einwohner, in der BR allerdings immerhin noch 18,3 auf 10^5 Einwohner (50). Man spricht heute schon von einer Sieg über den "weißen Tod" (>1).

Der Mortalitätssturz während der Chemoära kann nur verstanden werden als Folge jener großartigen Veränderungen, die die ChTh in der gesamten Medizin der Tbk hervorgerufen hat. Im einzelnen betreffen sie:

- a) die pathol. Anatomie,
- b) die Klinik,
- c) die chirurgische Behandlung und
- d) die Prognose der Tuberkulose.

a) Die veränderte path. Anatomie der LTbk.

Dem Organismus stehen, wenn er auf ChTh anspricht, keine anderen Reaktionsformen zur Verfügung, als er sie auch bei der spontanen Heilung benützt (52). Die morphologischen Ausdrucksformen sind daher im Prinzip die gleichen geblieben wie ohne ChTh (53, 54). Die Unterschiede im anatomischen Bild zwischen den Abheilungsformen bei unbehandelter und tuberkulostatisch behandelter Tbk sind im wesentlichen quantitativer Natur (55, 59). Die ChTh treibt die natürliche Heilungstendenz voran; dadurch treten die exsudativen Prozesse zurück, während die produktiven das Bild beherrschen; ferner wird der Heilungsvorgang beschleunigt (54, 56), "the healing is more rapid" (57, 58). GIESE (1956, 53) vergleicht die chemotherapeutisch behandelte Tbk mit einem Baum, dessen Äste abgeschlagen oder verkümmert sind.

Der produktive Tuberkel: Trifft die ChTh den Tuberkel in seiner intialen exsudativen Phase, dann kommt er überhaupt nicht zur Ausbildung. Das Exsudat wird restlos aufgesogen, der perifokale desquamative Katarrh BUHL bleibt aus (53, 57, 58, 59). Ist dagegen der Tuberkel bereits ausgebildet, so wird seine Struktur eigenartig wabig; Spalten und Lücken treten auf, das geschlossene Zellager lockert sich auf (54, 59). Die wabige Umbildung schreitet von außen nach innen fort; sie ist Ausdruck einer gleichgerichteten Entquellung. Beides ist auf die Entgiftung des Herdes durch die ChTh zurückzuführen. Es fällt auch auf, daß der übliche dichte Lymphozytensaum fehlt; an seiner Stelle liegt in der Außenzone ein lockeres retikuläres Gewebe mit vereinzelt Rundzellen. Das wird ebenso wie das gehäufte Vorkommen von LANGHANSschen Riesenzellen (60, 61) auch als Zeichen einer abnehmenden Giftwirkung aufgefaßt (59). Das Endstadium wird durch ein lockeres, lymphozytäres, vaskularisiertes Knötchen charakterisiert, das schließlich in eine bindegewebige Narbe übergeht (54, 59).

Im allgemeinen verläuft die bindegewebige Umwandlung der Knötchen zentripetal. In vielen behandelten Fällen wird jedoch auch die umgekehrte Richtung eingeschlagen; die ersten hyalinen Niederschläge finden sich im Zentrum; um diesen Kern liegt der wabige Epitheloidzelltuberkel. Diese Form der "Heilung von innen heraus" ist an eine Auflockerung des Knötchens gebunden (59).

Die ChTh drängt die exsudativen und kaseösen Reaktionsformen zugunsten der produktiven zurück (62). Man sieht daher heute bei der LTbk die produktiven Tuberkel mit den spezifisch tuberkulösen Strukturen, den Epitheloid- und Riesenzellen, viel häufiger; "die Lunge erscheint viel tuberkulöser" (61).

Der Aufbau des Tuberkels variiert wesentlich stärker als früher. Man begegnet stark vom obigen Bilde abweichenden Modifikationen; so kann der Tuberkel aus großen Massen nur von Riesenzellen oder nur von Epitheloidzellen aufgebaut sein; häufig besteht er auch nur aus Lymphozyten. Diese Zellen können dabei oft ganz merkwürdig gruppiert sein (61).

Die LANGHANSschen Riesenzellen des unter ChTh abheilenden Tuberkels haben oft ungewöhnliche Formen. Sie können kurz oder lang oder sehr dick sein; sie enthalten oft Einschlüsse nach

Art der sogenannten Asteroidkörperchen oder der SCHAUMANNschen Körperchen, die vom Morbus BOECK her bekannt sind (61). Ihr Plasma ist sehr dicht und stark basophil. Die Kerne neigen zur Pyknose (53), sie geben ihre periphere Anordnung auf. Am Ende entspricht die Riesenzelle mehr dem Fremdkörpertyp (54, 64).

Der verkäste Tuberkel: Die Tuberkulostatika können nur per diffusionem von der Kapsel aus in den Käse eindringen; hier liegen die Konzentrationen weit unter dem Blutspiegel. A priori kann man daher nicht mit solch quantitativen Abheilungsvorgängen wie beim zelligen Tuberkel rechnen.

Beim frühen Einsetzen der Behandlung wird das perifokale Exsudat restlos aufgesogen. Hier fehlt dann die unspezifische Kapsel, die normalerweise die spezifische Kapsel des Käseherdes umgibt (57). Letztere besteht lediglich aus einer dünnen Schicht hyalin-fibrösen Bindegewebes (57). Hat dagegen die ChTh später begonnen, dann ist eine unspezifische Kapsel als mehr oder weniger dicke Schicht ausgebildet; aber auch hier fällt häufig auf, wie dünn die Epitheloidzellschicht ist, aus der die spezifische Kapsel hervorgeht (53). Im Gegensatz hierzu berichtet LÜCHTRATH (1954), daß die Vernarbungserscheinungen zahlreicher und viel deutlicher sind. Ihn beeindruckt gerade der breite, stark mit Hyalin imprägnierte spezifische Bindegewebsring (59).

Wie Käsemassen können teilweise, soweit sie nicht zu groß sind, aufgeschlossen werden. Es wachsen von der Kapsel Spindelzellen ein, ihnen folgen Gefäßsprossen. Eine völlige Durchdringung der Käseherde konnte aber bis jetzt noch nicht festgestellt werden; wohl besteht aber die Möglichkeit, daß das nekrotische Gebiet Schicht um Schicht eingeengt und aufgeschlossen wird. Das Endergebnis sind dann größere, rundliche hyaline Bezirke (59).

Die exsudative tuberkulöse Entzündung: Frischentzündliche Exsudate werden unter der ChTh restlos resorbiert. Solche geklärte Areale geben dem Pathologen keinerlei Hinweise, daß hier ein krankhafter Prozeß im Entstehen war. Es ist eine restitutio ad integrum (59).

Befand sich bei Aufnahme der ChTh der entzündliche Herd bereits im Stadium der Organisation, dann fällt die besonders starke Neigung zur Organisation und Karnifikation auf. Es folgt eine intensive Induration nach, die oft größere Teile eines Lungenlappens betrifft. Derartige Bilder sind sonst nur von der chronischen fibrinösen Lungenentzündung bekannt; bei der tuberkulösen Pneumonie sind sie zumindest ungewöhnlich. Charakteristisch ist ferner die Verschiebung des Zellbildes in Richtung auf unspezifische Granulationen; an die Stelle der epitheloidzelligen Granulationen treten oft ausgedehnte lymphozytär-plasmazelluläre Infiltrate (59, 65, 66).

Die Caverne: Man unterscheidet zwei Arten der Kavernenheilung. Die eine ist eine "geschlossene". Hier verodet der Bronchus-Kavernen-Kanal ulcerös; die vorhandene Luft wird resorbiert, und die Kaverne schrumpft rapid. Die meisten Kavernen enthalten vor der Abheilung große Käsmassen; diese werden eingedickt und bilden dann den verkalkten Kern der "geschlossen geheilten" Kaverne. Manche Kavernen sind jedoch vorher schon gereinigt. In solchen Fällen ist das Endergebnis der Abheilung eine strahlige Narbe (57). Die "geschlossene" Form der Kavernenrückbildung ist die häufigste (57, 58, 67, 68).

Die zweite Art der Kavernenheilung ist eine "offene"; hier bleibt das Lumen der Kaverne offen. Ihre Wand besteht aus dichtem Bindegewebe, aus dem bald alle spezifischen Zellelemente verschwunden sind (57, 58).

Letztere Abheilungsform war vor 1947 sehr selten; es wurden nur vereinzelte Fälle beobachtet (69). AUERBACH (1955, 58) konnte bei über 2000 Autopsien von LTbk nur 2 Fälle feststellen. Mit Beginn der Chemoära ist die "offen geheilte" Kaverne wesentlich häufiger geworden (53, 57, 58, 63, 103). Nach CANETTI (1959, 63) macht sie etwa 30 % aller geheilten Kavernen aus; er fand unter 308 geheilten Kavernen 99 mit "offener Heilung".

Das gehäufte Vorkommen von "offener Kavernenheilung" ist eine Folge der entgiftenden Wirkung der ChTh und der dadurch vorangetriebenen Heilungstendenz tuberkulöser Läsionen. Letztere findet ihren Ausdruck besonders in der Reepithe-

lialisation tuberkulöser Ulcera. So wird auch der ulceröse Bronchus-Kavernen-Kanal epithelialisiert; dadurch wird der "check-valve mechanism" (58) unterbrochen, der bis dahin Luft in die Kaverne ein-, aber nicht wieder austreten ließ. Das Epithel dringt auch in die Kaverne ein, um große Teile der organisierten und gereinigten Innenfläche zu überziehen. Die Organisation der nekrotischen Innenfläche geht vom umgebenden Granulationsgewebe aus. Nachfolgend wird letzteres in hyalines Bindegewebe umgewandelt (58).

Die RANKEschen Stadien der LTbk: Der voll ausgebildete verkäste Primärkomplex wird durch die ChTh in keiner Weise mehr verändert (70). Damit können auch die vom Primärkomplex ausgehenden Streuungen nicht verhindert werden; wohl aber die Weiterentwicklung der durch sie entstandenen Streuherde (53).

Die hämatogenen Streuformen gehören zu den Hauptindikationen der ChTh. Sie reagieren ausgezeichnet; dadurch haben die schwersten Formen der Tbk, die akute allgem. Miliaris, die Meningitis und die akute isolierte Lungenmiliaris, ihre äußerst infauste Prognose verloren.

In seltenen Fällen kommt es zu einer restitutio ad integrum; histologisch sind dann keine Residuen einer durchgemachten Miliaris mehr nachweisbar. Es handelt sich hier meist um feinherdige Streuungen mit frühem Einsetzen der Therapie (71).

In der großen Mehrzahl der Fälle - bei grobkörnigen Streuungen und spätem Beginn der Therapie - zeigt das Lungengewebe chronisch-emphysematöse Veränderungen (54). Wie die einzelnen Tuberkelarten auf ChTh reagieren, wurde früher schon beschrieben. Beides, die emphysematösen Veränderungen und die besonderen Abheilungsformen der Tuberkel, machen den chemotherapeutischen Abheilungstypus der Lungenmiliaris dem Morbus BOECK bei Lokalisation in den Lungen ähnlich (38, 73).

Die klinisch diagnostizierte Miliar-Tbk ist vom Sektions-tisch verschwunden. Den Pathologen "interessieren heute bei dieser Krankheit mehr die Residuen der behandelten Miliaris: das von der Dichte und Größe der Knötchen abhängende Narbennetz in der Lunge mit dem nachfolgenden perinodulären Emphysem"; und die daraus resultierende vermehrte Belastung des kleinen Kreislaufs (53, 54). An die Stelle der "primären

Pathologie" der Miliaris ist eine Pathologie zweiter Ordnung getreten; MEESSEN nannte sie "Pathologie der Therapie" (53).

Die Lungenphtisen haben im allgemeinen unter der ChTh einen produktiven Charakter. Die progredienten Verlaufsformen werden zum Stehen gebracht. Besonders auffällig ist das bei großen gelatinös-pneumonischen Prozessen; hier werden die betroffenen Areale weitgehend organisiert, dabei tritt neben dem spezifischen Granulationsgewebe häufig eine unspezifische Karnifikation mit plasmazellulärer Durchsetzung auf (59).

Die kavernös gespeisten Läsionen der Lungenphtise haben in der Regel verschiedenes Alter; teils befinden sie sich in Progredienz, teils in Rückbildung. Bei Aufnahme der ChTh werden die reversiblen Läsionen zurückgebildet. Die irreversiblen Käseherde dagegen werden in Bindegewebe eingeschlossen. Während der Behandlung zeigen sie keine Reaktion; nachher können sie jedoch Ausgangspunkt für neue Schübe werden. So kann man es verstehen, wenn GIESE (1956, 53) sagt, daß das Todesurteil für den Phtisiker durch die ChTh zwar nicht aufgehoben, wohl aber aufgeschoben ist.

Das Tuberkulom: Path.-anatomisch handelt es sich hier um einen meist kugeligen, derben, fibrös-käsigen Knoten, der kavernisiert sein kann. Das Tuberkulom kann in jedem Stadium auftreten. Offensichtlich bildet es sich nur bei hoher Abwehrkraft des Organismus. Damit stimmt die Beobachtung überein, daß die Mehrzahl der Tuberkulome und der sie begleitenden LTbkn gutartig ist (74, 75).

Die Tuberkulome sind seit 1947 wesentlich häufiger geworden (53, 74, 75, 76, 77, 78). Nach Tabelle I waren in der Zeit um 1939 1,5 % der Heilstätten-Patienten Tuberkulomträger, 1953/54 bereits 4,5 %.

Tab. I (nach 76)

1939	1,5 %	nach SCHAICH
1939	1,5 %	nach FESTA und TORELLI
1947/52	3,2 %	nach GÜRICH
1952	2,0 %	nach HERTER
1952	2,0 %	nach RÜTTIMAN und SUTER .
1953/54	4,5 %	nach SCHAICH

Nach RAUCH (1957, 79) stieg die Zahl der Tuberkulome an ein und derselben Klinik von 1,04 % 1937/39 über 6,4 % 1953/55, 7 % 1956 auf 8,6 % 1957.

Die Ätiologie der Tuberkulomhäufung ist noch ungeklärt. CHADOURNE und Mitarb., RADENBACH und SANTY, BERARD und Mitarb. (zit. n. 75) vermuten einen kausalen Zusammenhang mit der ChTh. GÜRICH (1956) sieht die Ursache in der "jahrhundertelangen Durchseuchung der Bevölkerung"; die Vermehrung der Tuberkulome deute auf einen "sakularen Wandel der LTbk von der Schwindsucht früherer Zeiten zu gutartigen Formen" hin (74). WOLF (1959) fällt auf, daß die Tuberkulome gerade zu einem Zeitpunkt zunehmen, da die Erkrankungswelle der LTbk abflaut; letzteres sei Ausdruck einer Normalisierung der Lebensbedingungen; dadurch habe der ursprünglich akute Verlauf der LTbk während der Kriegs- und Hungerjahre blanderen Charakter angenommen, als dessen Repräsentant das Tuberkulom anzusehen sei (76). Schließlich wird noch die Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter zur Erklärung herangezogen (38, 53).

Der durch die Chemotherapie hervorgerufene Wandel der pathol. Anatomie der LTbk ist im wesentlichen quantitativer Natur. Produktive Prozesse herrschen vor, exsudative treten zurück.

Der produktive Tuberkel mit seinen spezifisch tuberkulösen Strukturen ist viel häufiger geworden; die Lunge erscheint daher "tuberkulöser".

Die spezifische Kapsel des verkästen Tuberkels ist auffallend dünn, die unspezifische kann fehlen, zumindest ist die schwächer als früher. Verstärkte Tendenz zum bindegewebigen Aufschluß des Käses.

Frisch entzündliche Exsudate zeigen eine restitutio ad integrum. Die tuberkulöse Pneumonie bietet das Bild einer unspezifischen Rückbildung.

Die "offene" Form der Kavernenheilung ist häufiger geworden.

Der chemotherapeutische Abheilungstypus der Lungenmiliaris ist dem Morbus BOECK bei Lokalisation in den Lungen ähnlich. Die Lungenphthisen haben produktiven Charakter. Die Käseherde verhalten sich reaktionslos.

Das Tuberkulom war 1957 5- bis 6mal so häufig wie 1939.

b) Die veränderte Klinik der LTbk.

Die klinischen Veränderungen der LTbk sind am auffälligsten bei aktiven, fieberhaften Verläufen sowie bei akuten Exacerbationen und Schüben, die mit einer starken akuten Symptomatologie, ausgedehnten kollateral-entzündlichen Prozessen, Mitbeteiligung der Luftwege usw. einhergehen. Es sind dies die Fälle, bei denen die Allgemeinreaktion des Organismus ganz im Vordergrund steht. Dagegen zeigt sich bei älteren, chronischen Formen ohne Fieber und ohne sonstige Allgemeinerscheinungen die klinische Wirkung der ChTh nur schwach und undeutlich (72).

ROLOFF konnte noch 1948 mit Recht feststellen, daß sich die Symptome der ausgeprägten LTbk nicht geändert hätten; sie seien derart auffallend, daß nicht selten schon der Laie die Diagnose errate (zit. n. 78). Der klinische Aspekt der heutigen LTbk ist jedoch grundsätzlich ein anderer. Die ChTh hat die alte Charakteristik weitgehend verwischt (78). Eine richtige Diagnose heute bei einer behandelten LTbk zu stellen, ist dem Laien unmöglich; dürfte doch die Diagnose selbst dem Fachmann Schwierigkeiten bereiten, wenn er auf die Röntgenuntersuchung verzichten müßte.

Die Temperatur: Der chemotherapeutisch behandelte Lungentuberkulose ist meistens fieberfrei (72, 78). Die Entfieberung ist in zahlreichen Fällen akut; auch seit vielen Wochen und Monaten bestehende febrile und subfebrile Temperaturen normalisieren sich schnell. Manchmal ist der Temperaturabfall lytisch. Von allen Sm-Effekten ist die Entfieberung oder weitgehende Senkung der Temperatur wohl am auffälligsten (72).

Das Beschwerdenbild: Der Allgemeinzustand des länger behandelten Patienten ist meistens sehr gut. Der Patient wird kaum von Nachtschweißen belästigt. Selten beklagt er sich über Atemnot, Herzklopfen oder Schmerzen. Es fehlen auch die Dysphagie und Aphonie, die sonst die Entzündungen der Bronchien und oberen Luftwege begleiten. Mit der Besserung der Schleimhautprozesse der Atemwege hat auch der quälende Husten nachgelassen; es verbleiben in der Regel morgendliche Hustenstöße.

Der Auswurf ist geringer, erhält sich jedoch relativ lange. Es ist oft wie eine Entgiftung, die der Schwerkranke unter der Behandlung durchzumachen scheint (72, 78).

Das Gewicht: Der Patient läßt die charakteristische Appetitlosigkeit vermissen. Mit der Behandlung nimmt sein Gewicht stark zu; der Großteil der länger behandelten Patienten wirkt daher pastös und aufgeschwemmt (78); eine Anorexia tuberculosa ist nicht mehr zu sehen.

Die Chemotherapie hat das typische klinische Bild der LTbk völlig verwischt.

c) Die veränderte chirurgische Behandlung der LTbk.

Mit Beginn der Chemoära hat sich die Chirurgie der LTbk von Grund auf gewandelt (39, 80, 81, 82, 83). Die KTh wurde außerordentlich eingeschränkt; stattdessen wurden immer mehr LTbkn vor Anwendung irgendeines Kollapsverfahrens primär reseziert.

Besonders drastisch war der Umschwung in der anglo-amerikanischen, holländischen und skandinavischen Schule; man verzichtet hier weitgehend auf die Kollapsverfahren, insbesondere Pneumothorax, und behandelt fast ausschließlich mit Bettruhe, Chemo- und Resektionstherapie (83).

Abb. 15, S. 22, zeigt deutlich, wie rasch sich die Resektion z.B. in Holland zur chirurgischen Methode der Wahl entwickelte. Den Kurven liegen die Zahlenangaben aus der Statistik von KRAAN und EERLAND (1959, 84) zugrunde. Darnach war die Resektion 1948 mit 4 % an der gesamten aktiven Therapie der LTbk beteiligt, 1956 waren es bereits 92 %. Während des gleichen Zeitraumes fiel der Anteil des intrapleurales Pneumothorax, der 1948 mit 63 % an der Spitze der aktiven Behandlung stand, auf 1 %.

Ähnlich stürmisch verlief die Entwicklung in England. Die ersten Versuche mit der Resektionstherapie (RTh) in London wurden 1947 unternommen; 1959 wurden bereits über 90 % der Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff nötig war, resektiv behandelt. Andere englische Thoraxzentren verhielten sich gegenüber der neuen Methode etwas zurückhaltender.

Immerhin waren von den 8236 Operationen, die zwischen April 1953 und März 1954 in ganz Großbritannien ausgeführt wurden, 50 % Resektionen; die restlichen 50 % waren Thorakoplastiken. 1957 war die Resektion mit 83 % die beherrschende Methode in der Chirurgie der LTbk (80).

In den romanischen Ländern stand man der RTh lange skeptisch gegenüber. OMODEI-ZORINI (83) konnte noch 1955 sagen, daß der Pneu in Italien eine Schlüsselstellung einnimmt. Doch die Vorzüge der RTh sind eklatant; sie mußte sich auch in diesen Ländern durchsetzen. So wurde z.B. in den Heilstätten des Kantons Zürich 1950 überhaupt erst mit der neuen Methode begonnen. Dabei bewährte sie sich ausgezeichnet; bereits 1954 hatte sie mit 56,3 % die KTh überflügelt (Abb. 15, S. 22) (82).

Die Möglichkeit der Resektion ist ein Geschenk der Chemotherapeutika; sie haben die Operationsmortalität und Frühkomplikationen, die früher eine allgemeine Anwendung der Resektion verboten, auf ein Minimum gesenkt; dadurch wurden die Vorzüge, die in dieser Methode liegen, frei für den operativ anzugehenden Patienten.

Die wesentlich verringerte Rückfallhäufigkeit ist wohl der bedeutendste Vorzug; (zu der daraus resultierenden Prognoseverbesserung wird im nächsten Abschnitt Stellung genommen). Die Rezidivrate der LTbk, "bisher als schicksalsmäßig akzeptiert", wurde durch die neue Methode um 2/3 gesenkt; sie beträgt nunmehr in den ersten 5 postoperativen Jahren 8 - 10 % gegenüber 20 - 40 % bei der klassischen Therapie mit reversiblen Kollapseeingriffen und Liegekur. Das ist damit zu erklären, daß die Resektion den Haupterkrankungsherd als Quelle der Rezidive entfernt, während ihn die KTh schwierig verkapselt im Organismus zurückläßt (39).

Die Lungenfunktionsbefunde sind nach Resektion deutlich besser als nach KTh. Die Thorakoplastik verschlechtert die Atemökonomie, indem sie die Totraumventilation verstärkt. Bei allen Kollapsverfahren, außer dem intrapleuralem Pneu, ist die Vitalkapazität kleiner als nach Lob- oder Segmentektomie. Jedoch auch der Pneu ist belastet; er führt in über der Hälfte der Fälle, wenn er länger aufrechterhalten wird, zu einer starken Induration der Lunge; die Lungenfunktion ist dann schlechter als nach einer Lobektomie (39).

Die Resektion erlaubt eine schnellere soziale Rückgliederung; in der Regel kann der resektiv behandelte Patient nach 1 Jahr die Arbeit wieder aufnehmen. Schließlich hat die RTh einen kosmetischen Vorzug gegenüber der verstümmelnden Thorakoplastik (39).

d) Die veränderte Prognose der LTbk.

Die Prognose der LTbk wurde durch die ChTh und die nachfolgende RTh gegenüber der Zeit vor 1947 gewaltig verbessert. Eine Statistik, die wie die von DÜGGELI ein aus konservativen und aktiven Fällen bestehendes Gesamtkrankengut auswertet, ist uns nicht bekannt; vielmehr bringen die bisherigen Statistiken die Ergebnisse eines entweder lediglich chemotherapeutisch, evtl. gleichzeitig auch kollapstherapeutisch oder eines nur resektiv behandelten Kollektivs.

Die Statistik von STEINLIN (1955, 85) aus der schweizerischen Heilstätte Heiligenschwendi erscheint am geeignetsten, um die Prognoseverbesserung durch die ChTh näher zu beleuchten. Sie verfolgt das Schicksal von 500 Patienten aus den Jahren 1947/50 über eine Zeit von 4 - 7, im Durchschnitt von 5 Jahren. 455 der Patienten sind lungentuberkulös, sie konnten alle bis auf 7 nachuntersucht werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde Sm bzw. PAS allein gegeben; sonst wurden Sm, PAS und Conteben kombiniert verabreicht. Wenn notwendig, wurde gleichzeitig kollapstherapeutisch behandelt. Die Werte der monotherapeutisch behandelten Patienten dürften das Gesamtergebnis etwas drücken; denn eine Monotherapie ist immer durch eine Resistenz gefährdet. Ein weiterer Fehler der Statistik ist es, daß sie das hochwirksame INH noch nicht berücksichtigen kann. Jedoch müssen diese Fehler in Kauf genommen werden; denn Statistiken mit einem Krankengut neueren Datums weisen diese Mängel zwar nicht auf, aber ihr Krankengut ist ausgesucht, da zu jener Zeit der Behandlung die Resektion bereits allgemein angewendet wurde.

Das vorliegende Patientengut enthält wesentlich mehr schwere Fälle als das der Statistik von DÜGGELI; hier machen die großkavernösen Fälle mehr als das Doppelte der kleinkavernösen aus, während bei DÜGGELI das Verhältnis 1:1 ist. Trotz-

dem ist die Prognoseverbesserung der LTbk deutlich.

Nach STEINLIN sind nach 5-jähriger Beobachtungszeit von den eingetretenen Kranken 77,9 % am Leben und im Sputum negativ, d.h. geheilt. Nach DÜGGELI hingegen leben aus der letzten Periode nur noch 71 %.

Freilich ist die ChTh nicht bei jeder Form der LTbk gleich wirksam; die Prognoseverbesserung ist daher je nach Charakter der LTbk verschieden.

Von den kavernösen LTbkn leben nach 5 Jahren nach DÜGGELI 62,7 % (zit. n. 85), nach STEINLIN aber 71,7 %. Am wenigsten konnten die Aussichten der großkavernösen Prozesse gehoben werden; nach DÜGGELI leben aus der Periode 1933 - 37 nach 5 Jahren 59 %, nach STEINLIN 62,6 %.

Die Chemotherapie hat die Ergebnisse der Kollapstherapie verbessert. Nach 5-jähriger Beobachtungszeit sind 78 % der LTbkn geheilt, von den rein kavernösen LTbkn 72 %.

Die Zahl der Statistiken, die über Spätresultate der RTh berichten, ist gering. SCHAMAUN (1959, 86) hat die wichtigsten, die im Weltscrifttum bis 1957 erschienen, in einer Sammelstatistik zusammengefaßt (Tab. II). Sie berücksichtigt 1188 Resektionen, die länger als 5 Jahre zurückliegen.

Das Krankengut einer jeden Statistik über die Erfolge der RTh ist zwangsläufig ausgesucht. Das folgt aus der durch Indikation begrenzten Anwendung. Die Majorität der LTbkn genest durch die interne Behandlung allein; nur wenn diese versagt hat oder voraussichtlich versagen wird, ist die aktive bzw. resektive Behandlung indiziert (87). Selbst in Holland, das für eine großzügige Anwendung der Indikation zur Resektion bekannt ist, werden nur 30 % der Patienten resektiv behandelt (87). Die Schwere des Materials von DÜGGELI oder STEINLIN steht daher in keinem Verhältnis zu der dieser 30 %. "Nach BRUNNER, ZENKER und vielen anderen in der Welt, ist die Resektion indiziert bei: Tuberkulomen, starrwandigen Kavernen, Riesenkavernen, Lappenspaltkavernen, Kavernen im Unterlappen, Kavernen im anterioren Segment des Oberlappens, kleinen Spitzenherden mit multiplen Kavernen, zartwandigen Kavernen im apikoposterioren Segment des Oberlappens und doppelseitigen, engbegrenzten Herden bei guter Lungenfunktion" (39).

Nach der SCHAMAUNschen Sammelstatistik sind nach einer Beobachtungszeit von 5 und mehr Jahren 75,1 % der Eingetretenen bzw. 90,9 % der Überlebenden geheilt.

Land, Autoren	Jahr	Zeit seit Op. (Jahre)	Anzahl der op. Pat.	Überlebende	Heilung		
					Anzahl	in % der	
						Op.	Überl.
USA . . OVERHOLT et al. ¹ . . .	1952	5-18	220	149	133	60,4	89,2
MURPHY/DAVIS	1956	5-10	148	122	107	72,3	87,7
CHAMBERLAIN ²	1956	5-9	150	140	135	90,0	96,4
LANG/HARRISON	1957	5-10	100	82	75	75,0	91,5
England . BACKFORD et al. . . .	1957	5-9	399	378	347	87,0	91,8
Holland . NUBOER	1956	5-10				85,7	97,5
Schweiz . Zürcher Klinik	1957	5-10	171	110	95	55,6	86,4
(SCHAMAUN)							
Total			1188	981	892	75,1	90,9

¹ Alle Operationen vor Einführung des Streptomycins ausgeführt.
² Nur Segmentresektionen.

Tab. II. Erste Spätergebnisse der Lungenresektionen bei LTbk (nach 86).

Dieser Sammelstatistik möchten wir die Ergebnisse zweier Statistiken neueren Datums anfügen. Der Statistik von NUBOER (1959, 87) liegen 518 von 1946 - 53 operierte LTbkn zugrunde. Nach 5 bis 12 Jahren sind 90 % der operierten Patienten geheilt, bzw. 97 % der Überlebenden.

Die Statistik von KRAAN und EERLAND (1959, 84) beobachtet 637 operierte Patienten über 5 - 13 Jahre hin. Geheilt sind 89,2 % der Operierten, bzw. 98,1 % der Überlebenden. Beide Statistiken stimmen in ihren Ergebnissen auffallend genau überein.

Ein direkter Vergleich mit der Statistik von STEINLIN ist nicht möglich wegen der Verschiedenheit des Krankenmaterials. Es läßt sich aber der außerordentliche Fortschritt in der Behandlung der LTbk, den die Resektion mit sich brachte, aus der Überlegung ermessen, daß trotz des ungleich schwereren Materials von resektiv Operierten nach 5 Jahren mindestens genau so viel (SCHAMAUN) oder sogar noch mehr (NUBOER; KRAAN, EERLAND) Patienten noch leben als von einem durchschnittlichen Krankengut, das nur mit ChTh behandelt wurde (STEINLIN).

Die Resektionstherapie hat zu einem gewaltigen Prognosewandel bei der kavernösen LTbk geführt. Nach mindestens 5 Jahren Beobachtungszeit sind 75 % der Operierten bzw. 91 % der Überlebenden geheilt. Nach neueren Statistiken sind es 90 % bzw. 97 % - 98 %.

B. Die Prophylaxe in ihrer Bedeutung für den IW.

Die Prophylaxe der Tbc liegt in den Händen der Tuberkulosefürsorgestellten. Sie überwachen die Ausführung der 3 wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen:

- 1) Röntgenreihenuntersuchung (RRU),
- 2) Bekämpfung der Rindertuberkulose,
- 3) BCG-Schutzimpfung.

1) Die RRU wirkt einmal expositionsprophylaktisch, indem sie bisher unbekannte Streuer entdecken hilft. Zusammen mit anderen expositionsprophylaktischen Maßnahmen ist sie die Ursache für die mehr und mehr feststellbare Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter (vgl. nächstes Kapitel!).

Die RRU wirkt zum anderen aber auch gewissermaßen dispositionsprophylaktisch, indem sie eine Frühdiagnose der LTbk ermöglicht, was geradezu ihre Hauptaufgabe zu nennen ist (88). In den Fällen, wo die LTbk sich noch im Anfangsstadium befindet, ist der Allgemeinzustand in der Regel noch ausgezeichnet; das unterstützt die Behandlung entscheidend. Ferner sind solche Frühformen einer ChTh ungleich besser zugänglich.

2) Die Bekämpfung der Rindertuberkulose sucht die bovine Infektion des Menschen zu verhindern. Sie hat in Westdeutschland erhebliche Fortschritte gemacht; die Zahl der tbk-freien Rinderbestände stieg im Bundesdurchschnitt von 10 % im Jahre 1952 auf 74 % im Jahre 1957. Von den einzelnen Ländern war Bremen mit 91,4 % im Jahre 1957 besonders erfolgreich (10).

Das bovine TB ist für die menschliche LTbk nur von untergeordneter Bedeutung. Nach den Untersuchungen von MEISSNER (10) in den Jahren 1952 - 57 waren 5 % der LTbkn in Deutschland durch eine bovine Infektion verursacht.

Tab. III veranschaulicht am Beispiel des Landes Bremen den IW bei der LTbk, den die Bekämpfung der Perlsucht mit sich gebracht hat. Der Anteil der bovinen LTbk von Kindern und Jugendlichen fiel von 11 % auf 3,5 % (1957), deutlich parallel zur Abnahme der Rindertuberkulose. Dem Infektionsmodus entsprechend betrifft der IW besonders aber die "Fütterungstuberkulose".

Tab. III (nach 10).

Jahr	Bovine LTbk	Tbk-freie Rinderbestände
1952/53	11 %	-
1954	7 %	26,4 %
1955	5 %	42,1 %
1956	2 %	62,1 %
1957	3,5 %	91,8 %

3) Die BCG-Schutzimpfung wirkt dispositionsprophylaktisch. Sie verleiht dem Organismus gegen die Tbk eine Immunität; diese ist allerdings nur "relativ" (38) und zeitlich begrenzt. Die BCG-Impfung übernimmt die Rolle der natürlichen Primärinfektion; aber ohne die hohen Risiken, die eine vollvirulente Infektion mit sich bringt. Allerdings ist die Immunisierung auch schwächer und von kürzerer Dauer.

Bisher wurden über 150 Mill. Menschen in der Welt schutzgeimpft. Zahlreiche Statistiken aus dem Weltschrifttum demonstrieren die Wirksamkeit. Sie stimmen alle darin überein, daß eine BCG-Impfung die Tbk-Morbidität in einer Bevölkerung zu senken vermag. Vereinzelt liegen auch Berichte vor, nach denen die Impfung den Verlauf der Tbk mildert und prognostisch günstiger gestaltet; damit würde sie auch die Letalität verringern.

a) Die Morbidität: Es darf als erwiesen gelten, daß tuberkulin-negative Personen 10- bis 15 mal so häufig an Tbk erkranken wie geimpfte (38, 94). Tab. IV veranschaulicht den Unterschied in der Morbidität.

Übersicht über Tbc-Erkrankungen bei Geimpften und Nichtgeimpften
nach bisherigen Angaben in Deutschland

Land	Anzahl nicht geimpft	Anzahl BCG- geimpft	Miliar-Tbc und Meningitis-Tbc		Tbc-Erkrankungen überhaupt	
			nicht geimpft	geimpft	nicht geimpft	geimpft
Niedersachsen	700 000	400 000	79	1	keine Angaben	
Nordrhein-Westfalen	2 389 573	591 871	362	1	8 020	181
Hessen	92 145	70 424	252	3	318	43
Sachsen (DDR)	715 577	246 664	81	0	2 968	68
Bezirk Cottbus (DDR)	79 903	53 492	11	0	599	8
	3 977 198	1 362 451	785	5	11 905	300

Tab. IV (nach 89).

Sie ist aus den bis 1953 erschienen Angaben über die Tbk-Erkrankungen von Geimpften und Nichtgeimpften in Deutschland zusammengestellt, (89).

Nach ihr ist die Wahrscheinlichkeit für einen Tuberkulin-negativen, an Tbk zu erkranken, rund 13mal größer als für einen Geimpften. Es konnte statistisch einwandfrei eine Wirkung der Impfung auf alle Formen der Tbk (mit Ausnahme der sog. "späten postprimären LTbk", da hierfür die Beobachtungszeit zu kurz war) nachgewiesen werden (91); sie betrifft aber nicht alle Formen gleichmäßig.

Besonders auffällig ist der Erfolg bei der Meningitis tuberculosa. Ungeimpfte Kinder erkranken an ihr etwa 50mal häufiger als geimpfte (38). Aus der Tab. IV errechnet sich der gleiche Wert. Geringer ist der Schutz gegen die Primärtuberkulose. Nach der Statistik von DAHLSTRÖM und DIFS (1951, 91) beträgt das Verhältnis der Morbiditäten nur mehr 7:1. Für die "frühe postprimäre LTbk" ist das Verhältnis noch geringer; hier ist das Risiko für den Tuberkulinnegativen nur noch 3,6mal größer. Greift man die Untergruppe der "destruktiven Fälle" mit Kavernen, ausgedehnten Pneumonien und TB-Befund heraus, so ergibt sich für diese das Verhältnis 4,8:1.

b) Der Verlauf: Tuberkulöse Krankheiten, die trotz Impfung ausbrechen, zeigen nach der Mehrzahl der Autoren einen blanderen Verlauf. Die Heilungstendenz ist ausgesprochener und der Krankheitsverlauf rascher (92, 93). Zahlenangaben von SAVILAHTI (zit. n. 90) scheinen für einen milderen Verlauf der LTbk nach Schutzimpfung zu sprechen. Für die postprimäre LTbk kann DAHLSTRÖM (1954, 90) diese Vermutung allerdings nicht bestätigen; lediglich die Primärtuberkulose soll einen etwas günstigeren Verlauf nehmen als bei Nichtgeimpften,

Die Röntgenreihenuntersuchung hat zum Wandel im Behandlungserfolg bei der LTbk und zur Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter beigetragen.
Die Ausrottung der Rindertuberkulose hat zu einem Infektionswandel bei der bovinen LTbk des Menschen geführt.
Die auf der ganzen Welt durchgeführten BCG-Schutzimpfungen haben zur Senkung der Morbidität an Meningitis, Primärtuberkulose und "früher postprimärer LTbk" und zu einem günstigeren Verlauf dieser Krankheitsformen beigetragen.

IV. Die Variable "Infektionsalter" in ihrer Bedeutung für den Wandel der Infektion bei der LTbk.

Nach den pathol.- anatomischen Untersuchungen von NAEGLI (1900, 95) lastete der Primärinfekt um 1900 besonders auf dem Kindesalter (Abb. 16).

Alle die direkt und indirekt expositionsprophylaktisch wirkenden Verfahren (RRU, Isolierung Offentuberkulöser, Heilstättenwesen, Kollaps, Resektion usw.), die in der Folgezeit in immer größerem Umfange zur Anwendung kamen, veränderten die epidemiologische Lage in dieser Hinsicht gewaltig. Bereits zu Beginn der 30er Jahre konnten UEHLINGER und BLANGEY (1937, 96) das Phänomen der Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter feststellen (Abb. 16). Bis heute hat dieser Prozeß derartige Fortschritte gemacht, daß sich unsere Situation völlig von der um die Jahrhundertwende unterscheidet (Abb. 16). So z.B. konnte 1951/53 bei einer Tuberkulintestung von rund 80 000 Personen im Kanton Zürich festgestellt werden, daß die Hauptquote der Invertoren heute von den 16- bis 30 jährigen gestellt wird; um 1900 waren es die 0- bis 15 jährigen (Abb.17).

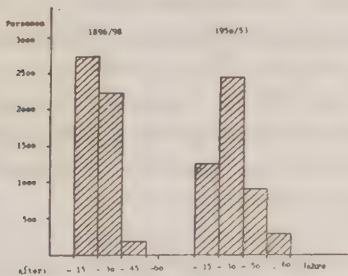


Abb. 16. Durchseuchungsverhältnisse im Laufe von rund 50 Jahren im Kanton Zürich (nach 97).

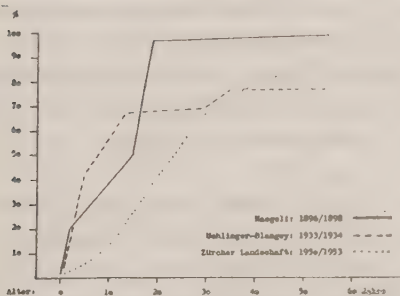


Abb. 17. Invertorendiagramme nach Altersgruppen, Kanton Zürich (nach 97).

Damals waren die 15jährigen bereits zur Hälfte durchseucht, heute sind es erst rund 28 %. Bei den 20 jährigen fiel der Anteil der positiv Reagierenden innerhalb der letzten 50 Jahre von 100 % auf 40 % (97).

Die tuberkulöse Infektion trifft je nach dem Lebensalter auf einen in jeweils genau bestimmter Weise durch endogene und exogene Faktoren charakterisierten Boden. Der Organismus antwortet demzufolge auf ein und denselben Reiz, nämlich die Primärinfektion, je nach dem Infektionsalter mit verschiedenen Reaktionen. Damit findet der IW, der sich aus der Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter ergibt, seinen Ausdruck in einem Krankheitswandel. Dieser Krankheitswandel besteht:

- A. in pathologisch-anatomischer Hinsicht und
- B. in prognostischer Hinsicht.

A. Der Krankheitswandel in anatomischer Hinsicht.

In bezug auf den Primärkomplex und die Neigung zur hämatogenen Frühstreuung sind die Bilder der späten und frühen Primärinfektion kongruent (98). Bei beiden sehen wir die charakteristischen Frühgeneralisationen, die gleiche Lokalisation und die gleiche Verteilung der Primärherde auf die einzelnen Lappen und Lungenseiten und die gleiche Art der Lymphknotenbeteiligung (99). In den postprimären Entwicklungsformen jedoch bestehen augenfällige pathol.-anatomische Unterschiede (98).

1. Die Pleuritis exsudativa: Sie ist typisch für die späte Erstinfektion (98, 99, 100, 101). Man trifft sie hier 5 mal so oft wie beim Kind an (99). Das hat seinen Grund in der stärkeren Reizbarkeit des Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Damit stimmt die Erfahrung überein, daß die Pleuritis caseosa gerade bei Spätinfektionen zu beobachten ist (99).

2. Die Frühstreuung in die Lungen: GIESE (1950, 99) sah autopsisch diese als Simonsche Herde bekannten Streuungen beim Spätprimärinfekt in 51 %, beim Kinde dagegen lediglich in 18 % der Fälle. Die Herde des Erwachsenen bevorzugen ganz ausgesprochen das Spitzengebiet (98, 99).

3. Die phthisische Weiterentwicklung der Spätprimärinfektion: Vor allem von UEBLINGER wurde die große Häufigkeit einer phthisischen Weiterentwicklung des Spätprimärinfektes hervorgehoben (zit. n. 100). Demgegenüber ist beim Kind eine phthisische Weiterentwicklung der Primärinfektion schlechthin unbekannt: im Kindesalter ist sie die Ausnahme, im Erwachsenenalter die Regel (98). Als Ausgangspunkt der Phtise kommt einmal die Primärherdkaverne (100), zum anderen die hämatogene Obergeschoßkaverne (99) in Frage. Welcher von beiden nun schließlich für die Entstehung der Phtise mehr Gewicht zukommt, darüber gehen die Meinungen noch sehr auseinander (100).

4. Die Lokalisation der hämatogenen Metastasen ist im Kindes- und Erwachsenenalter verschieden. Beim Kind sind die Meningen, Gelenke, Knochen, Nieren und das Gehirn am häufigsten befallen; beim Erwachsenen dagegen werden die Lungen und die serösen Häute, sodann die endokrinen Organe von den Metastasen bevorzugt (8, 98). Ferner werden die extrapulmonalen Tuberkulosen im Erwachsenenalter wesentlich häufiger gefunden als im Kindesalter; nach GIESE (99) etwa 11mal so oft.

B. Der Krankheitswandel in prognostischer Hinsicht.

Viele Pathologen und die Mehrzahl der Kliniker waren bis vor kurzem der Meinung, die Primärinfektion in der Adoleszenz und beim Erwachsenen sei prognostisch ungünstiger als beim Kind (99). Als Begründung hierfür führte man die besonderen Belastungen des Erwachsenen und des jugendlichen Erwachsenen an; vor allem letzterer sei durch die ersten großen körperlichen und seelischen Anforderungen des Lebens gefährdet (100).

In jüngeren patholog.-anatomischen und klinisch-statistischen Untersuchungen (99, 102) wird jedoch der entgegengesetzte Standpunkt vertreten. Die Prognose der kindlichen Tbk sei wegen ihrer besonderen Streuformen (vgl. oben A. 4!) infauster zu beurteilen als die der Tbk des Erwachsenen, die sich aus einer Spätprimärinfektion entwickelt.

D i s k u s s i o n

- I. 1. Die natürliche Resistenz tuberkulös durchseuchter Völker wandelt sich im Laufe der Geschichte durch säkulare Auslese. Die Folge der Verbesserung des Erbgutes ist ein typischer wellenförmiger Verlauf der Tbk-Seuche (zit. n. 6, 8). Die Bekämpfung der Tbk in der Neuzeit, die letztlich eine Gegenauslese darstellt, hat sicherlich das Ergebnis des Ausleseprozesses wieder aufgehoben.

Das morphologische und klinische Bild der LTbk dürfte sich im Zusammenhang mit der Vergrößerung der Resistenz geändert haben; offensichtlich war der Wandel jedoch gering.

Die antituberkulöse Resistenz europäischer und anderer lange tuberkulös durchseuchter Völker hat sich im Laufe der Geschichte durch Verbesserung des Erbgutes gewandelt.

- II. 2. Nur unter besonderen experimentellen (BCG-Stamm!) und intravitalen (Lupus-TB!) Bedingungen verliert das TB an Virulenz (12). Offensichtlich ist das TB äußerst stabil; selbst eine jahrhundertelange Auseinandersetzung mit dem Menschen vermochte seine Virulenz nicht zu vermindern (11, 14, 15, 16).

Die Virulenz des TB hat sich während der jahrhundertelangen Auseinandersetzung mit dem Menschen nicht geändert.

3. Die zitierten Werte zur Häufigkeit von Behandlungsresistenzen (17, 18, 19, 20) geben die Häufigkeit der Patienten mit resistenten TB vor Krankenhausaufnahme an; sie schließen also auch die Primärresistenzen mit ein, die allerdings relativ selten sind. Die Werte können wegen der verschiedenen Grenzziehung zwischen Sensibilität und Resistenz nicht miteinander verglichen werden. Das Ergebnis von RIST und CROFTON (1960, 17) scheint auf Grund der Größe des Untersuchungsmaterials als Durchschnittswert für die Zeit um 1957 recht repräsentativ zu sein.

In der Zeit 1947 - 1957 haben die Behandlungsresistenzen an Häufigkeit auf etwa 40% zugenommen.

4. Nach übereinstimmender Meinung kommt der Infektion mit resistenten TB z.Z. keine epidemiologische Bedeutung zu (26, 27, 28, 29). Die Angaben zur Häufigkeit bewegen sich zwischen 1 % und 11 %. Aus dem schon oben erwähnten Grund lassen sich auch diese Zahlen miteinander nicht vergleichen. Die Ursache des Vorkommens von Primärresistenzen ist die starke Zunahme der Behandlungsresistenzen. Gerade die ausgeprägte Rezidivneigung und die häufige TB-Positivität der Lungenherde machen den Träger resistenter TB gefährlich für seine Umgebung (vgl. 25).

Die Infektion mit resistenten TB ist z.Z. wegen ihres seltenen Vorkommens ohne epidemiologische Bedeutung.

5. Aus der im Meerschweinchenversuch feststellbaren Virulenzabschwächung INH-resistenter TB ergibt sich kein Infektionswandel, da die Abschwächung nicht auch für den Menschen gilt.

- II. 6. Den durch die BREHMER-DETTWEILERSche Anstaltsbehandlung hervorgerufenen Prognosewandel belegen zahlreiche Statistiken. KREBS (43) vergleicht seine Ergebnisse mit denen von sieben anderen schweizerischen Heilstätten. Deren Angaben liegen über denen von KREBS. Während vom KREBSschen Gesamtkrankengut nach Abschluß der Nachforschungen nur noch 43,3 % leben, sind es bei den anderen Autoren 47,7 % bis 64,8 %. KREBS macht für diese Tatsache seine ungewöhnlich lange Beobachtungszeit und die etwas schwerere Zusammensetzung seines Krankengutes verantwortlich.

Die Anstaltsbehandlung heilt mindestens 45 % eines durchschnittlichen Krankengutes von LTbk; soweit die Patienten offentuberkulös sind, dagegen nur 25 %.

7. Auf Grund vergleichender Betrachtungen kommen MÜNCHBACH, BRAEUNING u. NEISEN, BRIEGER, BAART DE LA FAILLE (zit. n. 48), DÜGGELI (48) und ROSSEL u. BIAUDET (104) zum Schluß, daß die Kollapstherapie die Prognose der LTbk wesentlich verbessert hat. Von besonderem Interesse für die Beurteilung des Prognosewandels sind die großen Statistiken von DÜGGELI und von ROSSEL u. BIAUDET (zit. n. 105), beide stimmen in ihren Ergebnissen auffallend genau überein. Nach DÜGGELI beträgt die Letalität der Offentuberkulösen

in den ersten 10 Jahren nach der Kur 49 %, nach ROSSEL und BIAUDET 53,6 %.

Andere Autoren kommen zu ungünstigeren Ergebnissen. BERG (zit. n. 48) spricht der Kollapstherapie eine wesentliche Bedeutung für die Prognose der LTbk ab. Solche Ergebnisse bzw. Folgerungen stützen sich in der Regel auf Ausnahmbedingungen: schweres Krankenmaterial, wechselnde Behandlungsbedingungen, ungenügende Ausschöpfung moderner Behandlungsmöglichkeiten usw.

Die Kollapstherapie hat die Letalität der offenen LTbk gegenüber der reinen Anstaltsbehandlung um etwa 100 % gesenkt.

8. Unseren Ausführungen über den chemotherapeutisch bedingten Wandel der Pathologie der LTbk liegen im wesentlichen die zusammenfassenden Darstellungen von GIESE (1956, 53), HOLLE (1955, 54), besonders aber von LÜCHTRATH (1954, 59) zugrunde. In diesen Arbeiten sind alle Beobachtungen, die seit Einführung der Chemotherapeutika gemacht wurden, zusammengetragen und zu einem Gesamtbild zusammengefügt. Alle 3 Arbeiten im wesentlichen stimmen in ihren Aussagen überein.

Die "offene" Kavernenheilung hat stark zugenommen (53, 57, 58, 63, 103); die "geschlossene" Form der Heilung ist jedoch nach wie vor am häufigsten (53, 63, 106, 107).

Wohl dürfte die Verbesserung der Diagnostik dazu beigetragen haben, daß das Tuberkulom heute öfter als früher festgestellt wird. Zweifellos handelt es sich jedoch hier zum größten Teil um einen echten Wandel (74, 76, 103, 107). Die Zahl der Tuberkulome betrug 1953/55 das 3- bis 4 fache, 1957 das 5- bis 6 fache gegenüber 1939 (76, 79).

Die patholog. Anatomie der chemotherapeutisch behandelten LTbk zeigt produktiven Charakter. Es bestehen gewisse Ähnlichkeiten mit dem Morbus BOECK bei Lokalisation in den Lungen. Die "offen" geheilte Kaverne und das Tuberkulom haben stark zugenommen.

9. Dem patholog.-anatomischen Bild der LTbk entspricht das klinische.

Die Chemotherapie hat das typische klinische Bild der LTbk völlig verwischt.

10. Die Chemotherapie hat die Chirurgie der LTbk grundlegend geändert; kollapsttherapeutische Eingriffe sind heute mehr oder weniger Seltenheiten (39, 80, 81, 82, 83). Entscheidend für den damit verbundenen Prognosewandel ist die verminderte Rezidivhäufigkeit. Sie beträgt innerhalb der ersten 5 postoperativen Jahre 8 - 10 % (39).

Mit Einführung der Chemotherapie ist die Resektionstherapie an die Stelle der Kollapstherapie getreten, wodurch die Rezidivhäufigkeit um $\frac{2}{3}$ auf 8 - 10 % während der ersten 5 postoperativen Jahre gesenkt, eine bessere Schonung der Lungenfunktion und eine schnellere soziale Rückgliederung erreicht werden konnte.

11. Bis jetzt sind nur sehr wenige Statistiken über Spätresultate der Chemotherapie erschienen. Trotz der erwähnten Mängel beurteilt die Statistik von STEINLIN (1955, 85) recht genau den Prognosewandel, wie aus einem Vergleich mit der Statistik von LARMOLA (1959, 108) zu ersehen ist. Letztere Statistik verfolgt das Schicksal von 2920 Patienten, die 1947 - 1954 behandelt wurden. Nach durchschnittlich 6 $\frac{1}{2}$ Jahren Beobachtungszeit leben vom Gesamtkranken-
gut noch 82,6 %.

Von einem chemotherapeutisch behandelten durchschnittlichen Krankengut von LTbkn sind nach 5 Jahren etwa 80 % geheilt.

12. Die Heilungsquote von 75 % aus der SCHAMAUNschen Sammelstatistik (86) dürfte den wirklichen Verhältnissen nicht gerecht werden. Denn die hohe Frühmortalität der 220 Fälle von OVERHOLT et al., die vor der Einführung der Chemotherapeutika operiert wurden, drückt den Durchschnittswert erheblich; betrug doch die Operationsmortalität damals 30 % (39). Der ungewöhnlich niedrige Wert von 55,6 % aus der Zürcher Klinik ist durch das äußerst schwere Krankengut verursacht. Da daher die Fälle von OVERHOLT et al. und die aus der Zürcher Klinik nicht mit denen der übrigen Autoren vergleichbar sind, ist es besser, sie aus der Statistik wegzulassen. Stattdessen möchten wir die neueren Ergebnisse von KRAAN u. EERLAND (1959, 84) und NUBOER (1959, 87) einfügen; die Ergebnisse von letzterem sollen insbesondere dessen frühere Angaben in Tab. II ersetzen.

Wir erhalten so eine neue Sammelstatistik, der 1852 resektiv Operierte zugrundeliegen. Geheilt sind nach mindestens 5 Jahren Beobachtungszeit 91,7 % der Operierten bzw. 95,3 % der Überlebenden.

Durch Resektionstherapie sind nach mindestens 5 Jahren rund 90 % der Operierten bzw. 95 % der Überlebenden geheilt.

13. Die Wirksamkeit der einzelnen prophylaktischen Maßnahmen ist durch zahlreiche Statistiken erwiesen. Es kann jedoch nicht festgestellt werden, inwieweit die Prophylaxe im Laufe der letzten 50 Jahre an dem allgemeinen Rückgang der Tbk- bzw. LTbk-Mortalität beteiligt war; denn dieser ist das gemeinsame Ergebnis der Individualmedizin und der Prophylaxe.

Der Anteil der bovinen Infektion an der LTbk in Deutschland schwankt je nach Autor zwischen 1,6 % und 5 % (zit. n. 10). Die Differenzen sind wahrscheinlich auf die unterschiedliche Untersuchungstechnik und die unterschiedliche Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials zurückzuführen (10).

Solange eine definitive Statistik über die tatsächliche Häufigkeit der bovinen LTbk beim Menschen fehlt, hat jede andere Statistik über den durch die Ausrottung der Rindertuberkulose bedingten Infektionswandel nur relativen Wert.

Die große Bedeutung der ECG-Schutzimpfung für einen Infektionswandel bei der LTbk steht heute einwandfrei fest; es sei diesbezüglich auf die zusammenfassende Darstellung von GRIESBACH (1954, 109) verwiesen.

Die Prophylaxe hat zum Wandel im Behandlungserfolg bei der LTbk, zur Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter, zur Senkung der Morbidität an Tbk und zu einem günstigeren Verlauf mit beigetragen; und zu einer starken Abnahme der bovinen LTbk beim Menschen geführt.

- IV. 14. Die gegenwärtige protrahierte tuberkulöse Durchseuchung ist Gegenstand zahlreicher Statistiken. In unserer Arbeit wurde eine schweizerische Statistik aus dem Kanton Zürich (97) angeführt; einmal deswegen, weil die Schweiz in der

Bekämpfung der Tbk schon immer als vorbildlich galt; zum anderen deswegen, weil die einzigen bedeutenderen Untersuchungen über die Durchseuchungsverhältnisse aus früherer Zeit, die Sektionsuntersuchungen von NÄGELI (1900, 95) und von UEHLINGER u. BLANGEY (1937, 96) sich gerade auf den Kanton Zürich beziehen.

Die Besonderheiten der Spätprimärinfektion: die Pleuritis exsudativa, die Frühstreuung in die Lungen, die Neigung zur phthisischen Weiterentwicklung und die charakteristische Lokalisation der hämatogenen Metastasen wurden von zahlreichen Autoren (98, 99, 100, 101 u.a.) bestätigt.

Die Frage der Bedeutung der Spätprimärinfektion für die Prognose der LTbk ist nach wie vor umstritten. Wegen der gefährlichen Streuformen der kindlichen Tbk muß jedoch die Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter zweifellos als Vorteil gewertet werden (102).

Die Bekämpfung der Tbk hat zu einer Verschiebung der Primärinfektion in höhere Lebensalter geführt. Die Spätprimärinfektion unterscheidet sich path.-anatomisch und prognostisch von der Infektion im Kindesalter.

Z u s a m m e n f a s s u n g

- I. 1. Die antituberkulöse Resistenz europäischer und anderer lange tuberkulös durchseuchter Völker hat sich in der Geschichte durch säkulare Auslese gewandelt.
- II. 2. Das Tuberkelbakterium hat im Laufe der geschichtlichen Auseinandersetzung mit dem Menschen nicht an Virulenz verloren.
3. Seit Einführung der antituberkulösen Chemotherapie hat die Häufigkeit der Behandlungsresistenzen bis 1957 auf 40 % zugenommen.
4. Die Infektion mit chemoresistenten Tuberkelbakterien ist wegen ihres seltenen Vorkommens (je nach Autor 1 % bis 11 %) ohne epidemiologische Bedeutung.
5. Die im Meerschweinchenversuch virulenzgeschwächten INH-resistenten Tuberkelbakterien sind für den Menschen normalvirulent.
- III. 6. Die BREHMER-DETTWEILERSche Anstaltsbehandlung heilte die LTbk in mindestens 45 % der Fälle eines durchschnittlichen Krankenguts; soweit die LTbkn offen sind, in 25 % der Fälle.
7. Die Kollapstherapie verbesserte die Erfolge der Anstaltsbehandlung bei den Offentuberkulösen um etwa 100 %.
8. Die Chemotherapie hat die path. Anatomie, das klinische Bild, die Chirurgie und die Prognose der LTbk völlig verändert:
 - Die patholog. Anatomie zeigt produktiven Charakter. Das klinische Bild ist unauffällig.
 - Die Resektion hat die Kollapstherapie abgelöst, wodurch die Recidivrate um 2/3 auf 8 % - 10 % während der ersten 5 postoperativen Jahre gesenkt werden konnte.
 - Von einem chemotherapeutisch behandelten durchschnittlichen Krankengut von LTbkn sind nach 5 Jahren etwa 80 % geheilt. Durch die Resektionstherapie sind nach 5 Jahren etwa 90 % der indizierten LTbkn geheilt.

9. Die antituberkulöse Prophylaxe hat zur Verschiebung der tuberkulösen Primärinfektion in höhere Lebensalter, zum Wandel im Behandlungserfolg bei der LTbk, zur Senkung der Morbidität an Tbk und zu einem mildereren Verlauf mit beigetragen; ferner hat sie zu einer Abnahme der bovinen LTbk / des Menschen geführt.

IV. 10. Die Bekämpfung der Tbk hat eine Verschiebung der tuberkulösen Primärinfektion in höhere Lebensalter verursacht, wodurch sich die path. Anatomie und die Prognose der nicht behandelten LTbk gewandelt hat.

A b k ü r z u n g s v e r z e i c h n i s
=====

Tbk(n)	Tuberkulose(n)
LTbk(n)	Lungentuberkulose(n)
IW.....	Infektionswandel
TB	Tuberkelbakterium(-rien)
ChTha	Chemotherapeutika
Sm	Streptomycin
INH	Isonicotinsäurehydrazid
PAS	Paraminosalizylsäure
KTh	Kollapstherapie
ChTh	Chemotherapie
RRU	Röntgenreihenuntersuchung

Autorenverzeichnis

- 1) LÖFFLER, W.: Über induzierte u. sog. spontane Wandlungen im infektiösen Krankheitsgeschehen. Verhandl. dtsch. path. Gesellsch., 39. Tag., 1956, 89.
- 2) REPLOH, H. u. OTTE, H.J.: Lehrbuch d. med. Mikrobiologie u. Infektionskrankheiten, Stuttgart 1961.
- 3) LANGE, B.: Die experimentellen Grundlagen der Lehre von der Tuberkuloseimmunität u. Versuche einer Tuberkuloseschutzimpfung. In: BRAEUNING, Allg. Biologie u. Pathologie der Tuberkulose, Leipzig 1943, S. 305-332.
- 4) DIEHL, K.: Das Erbe als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose. Ibidem, S. 633-695.
- 5) KAYSER-PETERSEN, Die Umwelt. Ibidem, S. 781-875. J.E.:
- 6) ICKERT, F.: Einflüsse der Immunität bzw. der Durchseuerungsresistenz bei Völkernschaften. Ibidem, S. 368-373.
- 7) LYDTIN, K.: zit. n. 6.
- 8) OTT, A.: Die Epidemiologie der Tuberkulose. In: Handbuch d. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. IV, Teil 3, Spez. Teil II, S. 102-167.
- 9) LANGE, B.: Bakteriologie der Tuberkulose. Die Verbreitungsweise der Tuberkulose - Infektionsquellen, Infektionswege, Eintrittspforten. In: BRAEUNING, Allg. Biologie u. Pathologie der Tuberkulose, Leipzig 1943, S. 93-134.
- 10) MEISSNER, G.: Tuberkelbakterien vom Typus bovinus beim Menschen in den Jahren 1953 - 1957. Tb.arzt 13 (1959) 74.
- 11) LEVINTHAL, W.: Der Variabilitätsbegriff in der Bakteriologie, seine Bedeutung für Spezifitätslehre und Epidemiologie. Klin. Wschr. 1928, 145.
- 12) LANGE, B.: Bakteriologie der Tuberkulose. Der Erreger. In: BRAEUNING, Allg. Biologie u. Pathologie der Tuberkulose, Leipzig 1943, S. 1-92.
- 13) van DEINSE, F.: in: R. GRIESBACH, Die BCG-Schutzimpfung, Thieme 1954, S. 245.
- 14) NEUFELD, F.: Die Veränderlichkeit der Mikroorganismen in ihrer Bedeutung für die Epidemiologie. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten, Abt. I, S. 81.
- 15) HOFBAUER-FLATZECK, A.: Kommen und Gehen der Tuberkulose. J.A. Barth-Leipzig, 1931.
- 16) HAMEL, C.: Die Ursachen des Rückgangs der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern. Beitr.Klin.Tbk. 75 (1930) 135.
- 17) RIST, N. u. CROFTON, J.: Bull. Union internat. tbc., Paris, 30 (1960) 1; zit. n. 19.

- 18) BERNARD, E.: Bull. Union internat. tbc., Paris, 27 (1957) 3-4; zit. n. 19.
- 19) DISSMANN, E. u. IGLAUER, E.: Über die Häufigkeit bakterieller Resistenz bei Lungentuberkulosen zu Beginn der stationären Behandlung. Tbk.arzt 14 (1960) 1.
- 20) DADDI, R.: Bull. Union internat. tbc., Paris, 27 (1957) 3-4; zit. n. 19.
- 21) TUCZEK, H.: Die Bedeutung der Festigkeit der Tuberkulosebakterien bei der Chemotherapie der Tbk. Med. Mschr. 9 (1955) 473.
- 22) DISSMANN, E. u. IGLAUER, E.: Klinische Ursachen der bakteriellen Resistenz. Tbk.arzt 15 (1961) 233.
- 23) MITCHISON, D.A.: Problems of drug resistance. Brit. Med. Bull. 10 (1954) 115.
- 24) MORDASINI, E.R.: Tuberkulostatika u. mod. Tuberkulosebehandlung, Basel 1954, S. 70.
- 25) CROFTON, J.: Die klinische Bedeutung der Resistenz gegen Tuberkulostatika bei der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 119 (1958) 228.
- 26) BECK, F.: Infection with drug-resistant tubercle bacilli. Am. Rev. Tbc 72 (1955) 151.
- 27) CHAVES, A.D. u. Mitarb.: The prevalence of streptomycin- and isoniazid-resistant strains of mycobacterium tuberculosis in patients with newly discovered and untreated active pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Tbc 72 (1955) 143.
- 28) MEISSNER, G.: Zur Frage der epidemiologischen Bedeutung INH-resistenter, virulenzgeschwächter Tuberkelbakterien. Beitr. Klin. Tbk. 116 (1956) 125.
- 29) KERTAY, N. u. Mitarb.: Das Vorkommen resistenter Stämme des Mycobacterium tuberculosis bei Patienten, die nicht mit Tuberkulostatika vorbehandelt waren. Beitr. Klin. Tbk. 119 (1958) 67.
- 30) FOX, W. u. Mitarb.: The prevalence of drug-resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulmonary tuberculosis. A national survey 1955 - 1956. Tubercle 38 (1957) 71.
- 31) DOMAGK, G.: Beitrag der experimentellen Forschung zur Resistenz der Tuberkelbakterien u. ihrer Virulenz unter Chemotherapie. Z. Tbk. 109 (1956) 129.
- 32) : Autorenverzeichnis siehe 34!
- 33) HEILMEYER, L. u. WALTER, A.M.: Resistenz u. Virulenz von Tuberkelbakterien in klinischer Sicht. Dtsch. med. Wschr. 1957, 941.
- 34) ESCH, D. u. Mitarb.: Tierexperimentelle Virulenzschädigung von Tuberkelbakterien unter INH-Behandlung u. ihre Beziehungen zu dem klinischen Bild der menschlichen Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 117 (1957) 414.

- 35) SIMON, K.: INH-Resistenz, ihre Auswirkung auf Prognose und Therapie bei Jugendlichen.
Tbk.arzt 12 (1958) 493.
- 36) GERNEZ-RIEUX, Ch. u. Mitarb.: Virulence pour le cobaye, la souris et le hamster des bacilles résistants à l'isoniazide. Observations cliniques chez les malades porteurs de bacilles virulence atténuée.
Revue de la Tbc 19 (1955) 1; zit. n. 34.
- 37) ALEXANDER: zit. n. 42.
- 38) HEYMER, A.: Die Tuberkulose. In: H. DENNIG, Lehrb. d. inn. Med., 5. Aufl., Bd. I, S. 223-305.
- 39) HEGEMANN, G.: Die Resektionsbehandlung der Lungentuberkulose. Ergebnisse und Probleme.
Med. Klin. 1958, 540.
- 40) WINKLER, A.: Ziele der hyg.-diätet.-klimatischen Allgemeinbehandlung u. Indikationen zur Sanatoriumsbehandlung.
Wien. klin. Wschr. 61 (1949) 471-476, 484-489.
- 41) HEILMEYER, L.: In: H. KRAUSS, Die Entwicklung der Tuberkulosebehandlung seit 100 Jahren, Thieme 1959.
- 42) BOCCHALLI, R.: Die Entwicklung der Tuberkuloseforschung in der Zeit von 1878 bis 1958, Thieme 1958.
- 43) KREBS, W.: Die Fälle von Lungentuberkulose in der aargauischen Heilstätte Barmelweid aus den Jahren 1912 - 1927. Beitr. Klin. Tbk. 74 (1930) 345.
- 44) TURNAU: zit. n. 43.
- 45) STADLER: zit. n. 43.
- 46) HAEFLIGER, E. u. MARK, G.: Therapie der Lungentuberkulose. In: Handbuch d. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. IV, Teil 3, spez. Teil II, S. 349-447.
- 47) RANKE, K.E.: zit. n. 46.
- 48) DÜGGELI, O.: Das Schicksal der Offentuberkulösen. Eine klinisch-statistische Studie der Offentuberkulösen der Thurgauisch-Schaffhausischen Heilstätte der Jahre 1922 - 1937.
Helvetica Medica Acta, Suppl. XI, 1943.
- 49) DROLET, G.J. u. LOWELL, A.M.: Where to Tuberculosis? The first seven years of the antimicrobial era, 1947 - 1953.
Am. Rev. Tbc 72 (1955) 419.
- 50) NEUMANN, G.: Die künftige Epidemiologie der Tuberkulose. Eine amerik. Studie. Tbk.arzt 15 (1961) 198.
- 51) REGLI, J.: Der Stand der Tuberkulose in der Schweiz 10 Jahre nach Beginn der tuberkulostatischen u. chirurgischen Aera.
Praxis (Bern) 12 (1957) 250.
- 52) DOMAGK, G.: Beitr. Klin. Tbk. 101 (1948) 367; zit. n. 53.
- 53) GIESE, W.: Wandlungen der Tuberkulose unter dem Einfluß der Chemotherapie.
Verh. dtsh. Gesellsch. Path. 1956, 74.

- 54) HOLLE, G.: Path. Anatomie der Tuberkulose des Menschen nach chemotherapeutischer und antibiotischer Beeinflussung.
Z. Tbk. 105 (1955) 261.
- 55) HUEBSCHMANN, P.: zit. n. 53.
- 56) HUEBSCHMANN, P. u. Mitarb.: Experimentelle u. path.- histologische Untersuchungen über die Streptomycinwirkung bei Tuberkulose.
Z. Tbk. 96 (1950) 14; zit. n. 59.
- 57) AUERBACH, O.: Change in pathology of pulmonary tuberculosis under the influence of the newer antibiotics.
New York State J. Med. 56 (1956) 3844.
- 58) --- Pathology of tuberculosis as affected by antibiotics. Am. J. Surg. 89 (1955) 627.
- 59) LÜCHTRATH, H.: Der Einfluß der antibiotischen und chemotherapeutischen Behandlung auf das morphologische Bild der abheilenden Tuberkulose, Theime 1954.
- 60) RÖSSLE, R.: Verh. dtsh. Gesellsch. Path. 32 (1950) 263; zit. n. 59.
- 61) CANETTI, G.: Histologische u. bakteriologische Probleme der chemotherapeutisch behandelten Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. 44 (1957) 1853.
- 62) --- Dynamic aspects of the pathology and bacteriology of tuberculous lesions.
Am. Rev. Tbc 74, Part 2 (1956) 13.
- 63) --- Surgical aspects of the treatment of pulmonary tuberculosis. The type of operation, relationship of chemotherapy, to bacteriologic status, to pathology of treated tuberculosis.
Am. Rev. resp. Dis. 80 (1959) 95.
- 64) KAIKOFF: In: DOMAGK, Chemotherapie der Tuberkulose mit den Thiosemicarbazonen, Stuttgart 1950; zit. n. 59.
- 65) CELEN, W.: Tuberkulöse Meningitis u. Streptomycin. Therapie der Gegenwart 1949, 97; zit. n. 53.
- 66) MEESSEN, H.: Zur "Pathologie der Therapie"; über den ursächlichen Anteil von Therapie und Diagnostik an den Befunden der morphologischen Diagnostik. Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 169; zit. n. 53.
- 67) BERBLINGER, W.: zit. n. 53.
- 68) PAGEL, W.: zit. n. 53.
- 69) : Verzeichnis siehe 58!
- 70) MORDASINI, E.R.: Tuberkulostatica u. mod. Tuberkulosebehandlung, Benno Schwabe 1954, S. 82.
- 71) --- ibidem, S. 100.
- 72) --- ibidem, S. 143-214.
- 73) WALTHARD, B.: zit. n. 71.
- 74) GÜRICH, W.: Das Tuberkulom der Lungen. Wesen, Prognose u. Therapie. Med. Mschr. 10 (1956) 314.

- 75) GÜRICH, W.: Der torpide Rundherd (Tuberkulom) bei Lungen-tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 114 (1955) 553.
- 76) WOLF, F.W.: Verbreitung u. Verhaltensweise des Tuberkuloms. Tbk.arzt 13 (1959) 338.
- 77) MÜLLER, R.W.: Zur Tuberkulom-Literatur. Tbk.arzt 10 (1956) 301.
- 78) BOPP, K.-Ph.: Zur Pathomorphose des klinischen Bildes der LTbk. Tbk.arzt 10 (1956) 589.
- 79) RAUCH, H.: Anzeigen zur operativen Behandlung und ihre Ergebnisse bei 220 Tuberkulomen der Lunge. Thoraxchirurgie 4 (1957) 534; zit. n. 103.
- 80) EDWARDS, F.R.: Surgical aspects of the treatment of pulmonary tuberculosis: The type of operation, relation-ship to chemotherapy, to bacteriologic status, to pathology of treated tuberculosis. Am. Rev. resp. Dis. 80 (1959) 95.
- 81) NISSEN, R.: Die Entwicklung der Lungenchirurgie im letzten Decennium. Die Medizinische 1956, 75.
- 82) WERNLI-HAESSIG, A.: Wandlungen in der chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose. Schweiz. med. Wschr. 1955, 1266.
- 83) OMODEI-ZORINI, A.: Die kombinierte antibiotische Therapie der Lungentuberkulose. Z.Tbk. 105 (1954) 65.
- 84) KRAAN, J.K. u. EERLAND, L.D.: Indikationen zur Resektion wegen Lungentuber-kulose u. die Resultate dieser Therapie. Beitr. Klin. Tbk. 119 (1959) 499.
- 85) STEINLIN, H.: Die Dauerresultate nach Chemotherapie der Tuberkulose. Schweiz. Z. Tbk. 12 (1955) 180.
- 86) SCHAMAUN, M.: Der heutige Stand der chirurgischen Behandlung der Lungentuberkulose. Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderheilkunde 12 (1959) 162.
- 87) NUBOER, J.F.: Früh- und Spätresultate der Lungenresektion wegen Tuberkulose. Ärztl. Wschr. 14 (1959) 241.
- 88) WERNER, E.: Der heutige Stand der Röntgenreihenuntersuchungen des Brustkorbs. Tbk.arzt 15 (1961) 821.
- 89) GRIESBACH, R.: in: R. GRIESBACH, Die BCG-Schutzimpfung, Thieme 1954, S. 225-244.
- 90) DAHLSTRÖM, G.: ibidem, S. 204-224.
- 91) DAHLSTRÖM, G. u. DIFS, H.: Efficacy of B.C.G. vaccination; study on vacci-nated and tuberculin negativ nonvaccinated conscripts. Acta tbc. Scand. Suppl. 27 (1951); zit. n. 90.
- 92) HAEFLIGER, E.: Die Tuberkulose nach der BCG-Impfung. Schweiz. med. Wschr. 1956; 1171.
- 93) KATHE, J.: Die BCG-Schutzimpfung, ihr Wesen und ihre prakti-sche Durchführung. Z. ärztl. Fortbildung 44 (1950) 506.

- 94) KÖNIG, H. u. SCHULZE, H.: Mitteil. Behringwerke 27 (1953); zit. n. 89.
- 95) NAEGELI, O.: Virchows Arch. 160 (1900) 426; zit. n. 8.
- 96) UEHLINGER, E. u. BLANGEY, R.: Anatomische Untersuchungen über die Häufigkeit der Tuberkulose; Vergleich mit den Untersuchungen von NAEGELI in den Jahren 1896 - 1898. Beitr. Klin. Tbk. 90 (1937) 339; zit. n. 8.
- 97) HAEFLIGER, E.: Zum heutigen Stand der Tuberkuloseepidemiologie. Praxis (Bern) 47 (1957) 1029.
- 98) UEHLINGER, E.: Die pathol. Anatomie der tuberkulösen Spätprimoinfektion. Ergebn. Tuberk.-Forschung 11 (1953).
- 99) GIESE, W.: Referat zur Tuberkulosefrage. Path.-anatomischer Teil. "Exogene Gestaltungsfaktoren der Tuberkulose". Verh. dtsh. Gesellsch. f. Path. 1950, 195.
- 100) WURM, H.: Tuberkulöser Primärkomplex u. Tuberkulose des Erwachsenen. Tbk.arzt 4 (1950) 65.
- 101) UEHLINGER, E.: Die path. Anatomie der tuberkulösen Späterstinfektion. Z. Tbk. 115 (1961) 214.
- 102) ARNOLD, E.; JACCOTTET, M. u. NICOD, P.; PRESS, P.; URECH, BACH u. RAMSEYER; UEHLINGER, E.: zit. n. 8.
- 103) SCHMIDT, P.G.: Gestaltwandel der Tuberkulose bei Erwachsenen. Beitr. Klin. Tbk. 121 (1959) 42.
- 104) ROSSEL, G. u. BIAUDET, E.: Le destin des tuberculeux pulmonaires soignés au Sanatorium populaire neuchâtelois de 1921 à 1941 (étude statistique). Schweiz. Z. Tbk. 8, Suppl. (1951); zit. n. 105.
- 105) HAEFLIGER, E. u. MARK, G.: Lungenphthise. In: Handbuch d. Inn. Med., 4. Aufl., Bd. IV, Teil 3, Spez. Teil II, S. 249-348.
- 106) CANETTI, G.: Der Wandel der Tuberkulose aus allgemein pathol. Sicht. Beitr. Klin. Tbk. 121 (1959) 23.
- 107) ANSTETT, F.: Erscheinungsformen der Lungentuberkulose im Jugend- und Erwachsenenalter. Z. Tbk. 115 (1961) 230.
- 108) LARMOLA, ERKKI: A comparative survey of therapeutic results in male and female patients suffering from pulmonary tuberculosis. Acta tuberc. Scand. Suppl. 47 (1959) 194.
- 109) GRIESBACH, R.: Die BCG-Schutzimpfung, Thieme 1954.

Herrn Professor Dr. G. Hegemann, Direktor der Klinik,
möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des
Korreferates ergebenst danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. H.
Bunte für die Überlassung des Themas, für die Un-
terstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie
für die Durchsicht des Manuskriptes.

Lebenslauf

Am 6. März 1940 wurde ich als vierter von sechs Söhnen des Oberstudienrates Ernst Wilhelm und seiner Ehefrau Erna, geb. Achtnr, in Böhmisches-Leipa geboren. Nach der Ausweisung aus dem Sudetenland trat ich in Ansbach in die Volksschule ein und beendete diese in Schweinfurt. Hier besuchte ich anschließend das Humanistische Gymnasium bis zum Abitur im Juli 1959.

Darauf wandte ich mich an der Universität Würzburg dem Medizinstudium zu; im August 1960 legte ich das Vorphysikum ab, im April 1962 das Physikum. Während der beiden ersten klinischen Semester studierte ich in Erlangen. Dann kehrte ich wieder nach Würzburg zurück, wo ich im Sommersemester 1965 das Staatsexamen bestand. Die Berechtigung zur Betätigung als Medizinalassistent erhielt ich mit Wirkung vom 23. August 1965.

